Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.-W. A l t m a n n

DNS - SYNTHESE UND PROLIFERATIONSUMFANG ALS FUNKTION DES ALTERS IN NIERE UND LEBER VON RATTEN.

Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.

Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Doris Schneider
aus Liegnitz

Würzburg 1970

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.-W. A l t m a n n

DNS - SYNTHESE UND PROLIFERATIONSUMFANG ALS FUNKTION DES ALTERS IN NIERE UND LEBER VON RATTEN.

Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.

Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Doris Schneider
aus Liegnitz

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. E. Stöcker

Korreferent: Professor Dr. med. H.-W. Altmann

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Voraussetzung und Fragestellung	1
II. Material und Methodik	3
A. Versuchstiere	3
B. Versuchsbedingungen	3
C. Herstellung der Autoradiogramme	4
D. Histologisch - architektonische Einteilung der Präparate	5
1. Nierenparenchym	
2. Leberparenchym	
E. Auswertung der Autoradiogramme	7
1. ^{3}H - Index	
2. Mitose - Index	
3. Silberkorndichte	
F. ^{3}H - Aktivitätsmessungen (Flüssigkeits-scintillationsspektrometrie)	1o
III. Befunde und Erörterungen	11
A. ^{3}H - und Mitose - Index als Funktion des Alters	11
1. Nieren- und Leberparenchym	
2. Quotient ^{3}H - Index : Mitose - Index	
3. Zonale Differenzierung	
B. Großkerne im Leberparenchym	15
1. Zonale Verteilung	
2. ^{3}H - Index	
C. Silberkornzahl und Silberkorndichte markierter Nieren- und Leberparenchymkerne	16
D. ^{3}H - Aktivitätsmessungen in Niere und Leber	18
IV. Diskussion	2o
A. Ablauf, Umfang und Modus der Proliferation als Funktion des Alters	2o

Seite

B. Topik DNS - neubildender Leber- und Nierenparenchymkerne 26
1. Leber
2. Niere
C. Zur Entstehung und zur Proliferation von Großkernen im Leberparenchym als Funktion des Alters 31

V. Zusammenfassung 34

Tabellen 38

Figuren 5o

Abbildungen 59

Literaturverzeichnis 65

I.

VORAUSSETZUNG UND FRAGESTELLUNG

Autoradiographische Untersuchungen von Litvak und Baserga (1964), sowie Stöcker, Teubner, Rosenbusch (1964) am Parenchym der Niere von Mäusen bzw. im Tubulusepithel der Niere und Leberparenchym von Ratten haben gezeigt, daß der Prozentsatz DNS-synthetisierender Kerne als Funktion des Alters der Tiere abfällt und etwa zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat in ein steady-state-Niveau mit der hierfür charakteristischen bis ins hohe Senium verfolgbaren geringen Proliferation (Stöcker und Heine 1969) stabiler Elemente (Bizzozero 1894) einmündet.

Darüberhinaus lassen die proliferationskinetischen Untersuchungen von Wegener, Hollweg, Maurer (1963, 1964) erkennen, daß der Proliferationsmodus im Rattenfoeten - ganz gleich, ob es sich um später stabile oder labile Elemente handelt - stets schnell ist. Das beinhaltet, daß eine kurze 5 - 6 - stündige S - Phase, sowie eine ebenfalls kurze G_2 - (1,8 Stunden) und Mitose - Phase (1 Stunde) vorliegt. Für das Leberparenchym sehr junger Ratten gelten in bezug auf die Teilphasenlängen des Generationszyklus ähnliche Verhältnisse (Post, Huang, Hoffmann 1963; Helpap und Maurer 1967). Demgegenüber haben gleichartige Generationsphasenmessungen von Stöcker und Heine (1965), Stöcker (1966) gezeigt, daß im Tubulusepithel der Niere und im Parenchym der Leber ausgewachsener Ratten ein langsamer Proliferationsmodus vorliegt, was bedeutet, daß die Phasen S, G_2 und M um den Faktor 2 gegenüber permanent rasch proliferierenden Geweben unter kausaler und synchroner Halbierung der DNS - Syntheserate (= Neubildung/Zeiteinheit) verlängert sind.

Ziel unserer Untersuchungen ist es, festzustellen, wie sich der ^{3}H - und Mitose - Index als Funktion des Alters der Ratte im Tubulusepithel der Niere und Parenchym der Leber vom 1. bis zum 12o. postpartalen Tag verhalten, und wann die altersabhängige Umschaltung vom schnellen auf den langsamen Proliferationsmodus in diesen beiden, bei ausgewachsenen Tieren stabilen Organen eintritt. Aus diesen Gründen nahmen wir in autoradiographischen Experimenten nach singulärer Injektion von ^{3}H - Thymidin neben der Bestimmung des ^{3}H - und Mitose - Index eine Messung der Silberkorndichte (= Silberkornzahl/μ^2) über DNS - synthetisierenden Kernen als Funktion des Alters vor. Aus vorausgegangenen autoradiographischen Untersuchungen (Stöcker und Heine 1965; Stöcker und Pfeiffer 1965, 1967; Stöcker 1966, 1967; Höper 1968; Heine 1968; Stöcker und Boecker 197o) ist zu schließen, daß die Silberkorndichte als relatives Maß für die DNS - Neubildung/Zeiteinheit genommen werden, und daß man hieraus indirekte Rückschlüsse auf die S - Phasenlänge ziehen kann.

Schließlich sind wir der Frage nachgegangen, wann sich in der Leber wachsender, juveniler Ratten Großkerne entwickeln und in welchem Umfang diese Großkerne bezogen auf alle vorhandenen Kerne gleicher Größe an der DNS - Synthese beteiligt sind.

II.

MATERIAL UND METHODIK

A. Versuchstiere

Für die Untersuchungen wurden 35 männliche und weibliche Ratten vom Stamme Sprague Dawley verwendet. Das Alter der Tiere betrug 1, 2, 4, 7, 12, 18, 24, 3o Tage sowie 2, 4 und 8 Monate mit 2 - 5 Ratten pro Zeitpunkt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich also vom Neugeborenenalter über das exponentielle oder teilexponentielle Wachstum bis zum Ersatzwachstum im Alter von 8 Monaten. Ihr Körpergewicht betrug 3 - 27o g (siehe Tabelle 1). Die Ernährung erfolgte mit Trockenfutter (Altromin^{R}) und Trinkwasser, beides frei zugänglich. Die jungen Ratten säugten bei der Mutter. Vor Versuchsbeginn wurde den Tieren für 12 Stunden die Nahrung entzogen, um mögliche, von der Ernährung abhängige ^{3}H - Indexschwankungen gleichzuschalten.

B. Versuchsbedingungen

Als selektiver radioaktiver Vorläufer des Thymins, einer typischen Pyrimidinbase der DNS, wurde ^{3}H - Thymidin (Schwarz Bio Research, New York) (Reichard und Estborn 1951) mit einer spezifischen Aktivität von 3,0 - 6,1 Ci/mMol benutzt. Die Aktivitätsdosis von 50 bis 500 µCi pro Tier wurde durch eine einmalige intraperitoneale Injektion des ^{3}H - Thymidins in physiologischer Kochsalzlösung erreicht (siehe Tabelle 1). Nur die ein und

zwei Tage alten Ratten erhielten das ^{3}H - Thymidin unverdünnt, jedoch ebenfalls intraperitoneal. Die Injektion erfolgte stets zwischen 8.3o und 11.oo Uhr, die Tötung durch Dekapitation im Ätherrausch genau eine Stunde nach Applikation dieser Aktivitätsdosis, um tageszeitliche Schwankungen des ^{3}H - und des Mitose - Index auszuschalten (Pilgrim, Erb und Maurer 1963; Pilgrim, Lennartz, Wegener, Hollweg und Maurer 1965).

C. Herstellung der Autoradiogramme

Wir fixierten die entnommenen Organe 48 Stunden in neutralem 1o %igem Formalin unter Zusatz von o,5 mg inaktivem Thymidin pro ml bzw. 5 mg bei den eintägigen Tieren und wässerten sie 24 Stunden lang fließend. Durch eine langsam aufsteigende Alkoholreihe von 7o - 1oo % entzogen wir den nun zugeschnittenen Organen das Wasser. Daraufhin legten wir die Organstücke zuerst ca. 24 Stunden in Methylbenzoat zur Entfernung des eingedrungenen Alkohols, dann 4o Minuten in Benzol. Diesem Vorgang folgte die Einbettung in Paraffin. Die abgekühlten Paraffinblöcke schnitten wir mit dem Mikrotom 3 µ dick (die Reichweite von Tritium beträgt 1 - 5 µ) und zogen die Schnittkette faltenlos auf einen Objektträger in Streckwasserlösung auf. Die Entparaffinierung der Schnitte erfolgte zuerst mit Xylol, dann mit einer langsam absteigenden Alkoholreihe von 1oo - 7o %. Die fertigen Präparate kamen nun nochmals in eine inaktive Waschlösung hoher Konzentration, die wiederum aus o,5 mg Thymidin in 1 ml aqua dest. bestand. Damit wird das freie, nicht an DNS gebundene ^{3}H - Thymidin gegen das inaktive Thymidin ausgetauscht, und somit unterbleibt eine autoradiographische Schwärzung durch DNS - ungebundenes aktives Thymidin. Dadurch wird also nur das in neugebildete DNS eingebaute ^{3}H - Thymidin autoradiographisch dargestellt. Nach staubfreier Trocknung der Schnitte überzogen wir diese für die Stripping - Film - Methode mit Chromalaungelatine, einer konstanten Zwischenschicht, als Schutz gegen verschiedene Absorbereffekte (Stöcker und Müller 1967; Lit. bei Schultze 1968).

Daraufhin zogen wir den Stripping - Film (Kodak AR 1o) vorsichtig unter Wasser in der Dunkelkammer bei der Kodak - Sicherheitslampe auf den Objektträger mit den Schnitten auf. Die

Präparate müssen anschließend ein paar Stunden trocknen, um einen großen Nulleffekt zu vermeiden, und werden dann bei völliger Dunkelheit im Kühlschrank bei einer konstanten Temperatur von +4°C in trockener Luft (Drierite) 4 - 14 Tage exponiert. Unter stets gleichen Bedingungen entwickelten wir die Autoradiogramme 4 Minuten lang bei 2o°C, fixierten sie mit normalem Filmfixier für 2o Minuten, wässerten sie eine halbe Stunde in fließendem Wasser und spülten sie dann mit aqua dest. ab. Die Präparate wurden anschließend mit Hämatoxylin - Eosin nachgefärbt.

D. Histologisch - architektonische Einteilung der Präparate

1. Nierenparenchym

In Anlehnung an das Einteilungsprinzip von vorausgegangenen autoradiographischen Untersuchungen (Noltenius, Achenbach, Schellhas und Oehlert 1965; Stöcker 1966; 1967; 1968; Stöcker, Neumann - Redlin und Heine 1968; Neumann - Redlin 1969; Otto 197o) nahmen wir in der Niere die zonale Differenzierung nach Mc Farlane (1941) (vgl. Bargmann 1964) vor. Die Tubulusepithelien wurden in die Zonen I bis IV gegliedert, wobei folgende Abschnitte des Nephrons erfaßt werden:

I. Stratum labyrinthicum: Hauptsächlich gewundene Hauptstücke (circa 7o %) mit etwa 2o %igem Anteil des distalen Tubulus und 1o % weite Anteile der Henle'schen Schleife sowie Sammelrohre.

II. Stratum subcorticale: In erster Linie gerade Hauptstücke, geringe Zahl gewundene Hauptstücke und kleine Anzahl weite Anteile der Henle'schen Schleife sowie Sammelrohre.

III. Zona intermedia: In erster Linie dicker aufsteigender Anteil der Henle'schen Schleife, in geringerem Umfang dünner absteigender Teil und Sammelrohre.

IV. Zona basalis: Hauptsächlich Sammelrohre, in geringem Ausmaß dünner Anteil der Henle'schen Schleife.

Diese Einteilung ist jedoch nur in der Altersstufe zwischen 12 Tagen und 8 Monaten konstant durchführbar. Auch bei den 12 - tägigen Tieren ist noch eine strangförmige Anordnung der Parenchymzellen des Stratum subcorticale zwischen den Parenchymzellen des Stratum labyrinthicum zu beobachten. Vom 1. bis 7. Tag besteht zusätzlich peripher des Stratum labyrinthicum die nephrogene Zone (Külz 1899), deren Zellen, in dicht gepackten Windungen angeordnet (Abb. 1, 2a, b), zentralwärts abwandern und sich in Glomerula und Tubuli differenzieren (Litvak und Baserga 1964). Ein Teil dieser abwandernden Zellen bildet wahrscheinlich später die bei den 12 - tägigen Tieren beobachteten Stränge im Stratum labyrinthicum, die dann das Stratum subcorticale ausmachen. Külz beschrieb bereits 1899 die in der äußeren Rindenzone scharf umgrenzten ovalen Gebilde während der gesamten fötalen Wachstumsperiode und noch 6 - 8 Tage nach der Geburt. Bei den Nierenschnitten der ein- und zweitägigen Tiere können nur einzelne kleine Zellinseln im Stratum labyrinthicum als Stratum subcorticale aufgefaßt werden. Eine Zona basalis ist in diesem Alter überhaupt noch nicht abgrenzbar. Die im Stratum labyrinthicum liegenden Glomerula und sämtliche Bindegewebszellen haben wir bei der Auswertung der Schnitte bei allen Tieren unberücksichtigt gelassen.

2. Leberparenchym

Bei den Untersuchungen an der Rattenleber trennten wir in jedem Leberläppchen eine zentrale Zone von einer peripheren ab. Ausgewertet wurden für das Zentrum alle Parenchymzellen,

die als radiäre Zellbalken unmittelbar um eine Zentralvene lagen, während als Peripherie die Parenchymzellen zählten, die sich an eine Glissonsche Trias oder an eine Sammelvene anschlossen. Diese Art der Einteilung war nur in einem Alter von 24 Tagen bis 8 Monate konsequent durchführbar. Bei den jüngeren Tieren konnte die Leber nur in teils stärker, teils schwächer angefärbte Felder gegliedert werden, wobei wir die Parenchymzellen mit stärker basophilem Cytoplasma der Peripherie und die mit schwächer basophilem Cytoplasma dem Läppchenzentrum zuordneten. Die Blutbildungsherde (Abb. 3), die sich mit zunehmendem Alter ständig reduzierten und nur vom 1. bis 24. Tag zu beobachten waren, wurden ebenso wie alle Sternzellen und Gallengangsepithelzellen völlig umgangen. Bei den ganz jungen Tieren war es häufig äußerst schwierig die Parenchymzellen vom blutbildenden System zu unterscheiden, so daß ein gewisser konstanter Fehler unvermeidbar war. Das noch nicht in Zonen zu differenzierende Leberparenchym der ein- und zweitägigen Ratten wurde als eine Einheit betrachtet.

E. Auswertung der Autoradiogramme

1. ^{3}H - Index (= Prozentsatz DNS - synthetisierender Kerne bezogen auf alle ausgezählten Zellen bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit).

Verwendet wurden für Niere und Leber Präparate mit einer Expositionszeit von 14 Tagen. Bei jedem einzelnen Tier wurde pro Nierenzone im Alter von 24 Tagen bis 8 Monate bei einer 128o - fachen (Kpl 8 x 1oo Ölimmersion x 1,6) und von 4 - 18 Tagen bei einer 2ooo - fachen (Kpl 8 x 1oo Ölimmersion x 2,5) Vergrößerung die Zellzahl aus 5o zufällig aufeinanderfolgenden Blickfeldern ausgezählt und daraus die durchschnittliche Zellzahl pro Blickfeld

errechnet. Ein Blickfeld wird durch ein im Okular enthaltenen Netzmikrometer begrenzt. Die durch die linke und obere Kante des Netzes auch nur leicht angeschnittenen Zellkerne zählten wir mit, während die durch die rechte und untere Netzkante berührten Parenchymkerne stets weggelassen wurden. Je nach Höhe des zu erwartenden ^{3}H - Index gingen wir nun das Autoradiogramm systematisch Blickfeld für Blickfeld durch und registrierten die markierten Zellkerne, bis wir auf eine Gesamtzellzahl von ungefähr 15.ooo - 62.ooo Nierenparenchymzellen pro Zone und Tieralter kamen (vgl. Tabelle 2). Die nephrogene Zone vom 1. - 7. Tag und die Präparate der ein- bis zweitägigen Tiere werteten wir immer ohne Netzmikrometer bei 8oo - facher (Kpl 8 x 1oo Ölimmersion x 1,o) Vergrößerung anhand angeschnittener Tubuli aus. Bei diesen Tieren wurden minimal 14.ooo, maximal 22.ooo Nierenparenchymzellen pro Schicht und Alter der Ratte ausgezählt (vgl. Tabelle 2).

Bei der Leber gingen wir in der gleichen Art vor, nur wählten wir bereits bei den 4 Monate alten Tieren eine 2ooo - fache Vergrößerung, um das Blickfeld zu verkleinern, damit wir bei der Auszählung der Leberparenchymzellen auf alle Fälle im Läppchenzentrum direkt um eine Zentralvene blieben. Bei den jüngeren Tieren, wo das Leberparenchym als eine Einheit betrachtet wurde, bedienten wir uns einer 128o - fachen Vergrößerung. Die ausgewertete Zellzahl pro Zone und Tieralter erstreckte sich hier von ungefähr 5.ooo bis 15.ooo Zellen (vgl. Tabelle 3).

Aus den jeweils erhaltenen Werten markierter und unmarkierter Parenchymzellen wurde nun der ^{3}H - Index errechnet.

Ferner bestimmten wir an der Leber bei demselben Arbeitsvorgang wie oben beschrieben gleichzeitig den Großkern - Index, also den Prozentsatz an Großkernen bezogen auf alle ausgezählten Parenchymzellkerne, sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie eines jeden Läppchens (vgl. Tabelle 4).

Außerdem wurde der Anteil der markierten Großkerne, d.h. der ^3H - Index in bezug auf alle vorhandenen Großkerne des Leberparenchyms, registriert (vgl. Tabelle 5). Als Großkerne galten die Zellkerne, die eine Fläche von 42,18 μ^2 überschritten. Ihre Durchmesser d_1 und d_2 wurden mit Hilfe eines im zweiten Okular enthaltenen Skalamikrometers bestimmt, und die Fläche dann nach der Formel $F = \pi/4 \times d_1 \times d_2$ berechnet.

2. Mitose - Index (= Prozentsatz der Mitosen bezogen auf alle ausgezählten Parenchymzellen).

Hierfür bedienten wir uns an den beiden Organen Niere und Leber der gleichen Grundlagen wie für die Bestimmung des ^3H - Index (siehe E 1), d.h. die Feststellung des Mitose - Index wurde parallel zur Bestimmung des ^3H - Index ausgeführt. Eine Parenchymzelle galt als in Mitose befindlich, sofern sie gerade eine der vier bekannten Mitosephasen (Prophase, Metaphase, Anaphase, Telophase) zeigte (vgl. Tabellen 6 und 7).

Ferner wurde der Quotient ^3H - Index / Mitose - Index berechnet (vgl. Tabelle 8).

3. Silberkorndichte SKD (= Silberkornzahl SKZ / μ^2).

Zur Errechnung der Silberkorndichte legten wir für Niere und Leber eine Expositionszeit von 1o Tagen zugrunde. Da die durchschnittliche Silberkornzahl/Kern bei der großen Altersspanne der Ratten außerordentlich unterschiedlich war, mußten wir jedoch bei den 3o - tägigen Tieren für das Stratum labyrinthicum und das Stratum subcorticale, bei den 24 - und 18 - tägigen Tieren für alle vier Nierenzonen und beim Leberparenchym der 24 - und 3o - tägigen Tiere auf eine Expositionszeit von 6 Tagen zurückgreifen. Eine exakte Auszählung wäre sonst wegen eines Ballungseffektes von Silber-

körnern mit erhöhter Koinzidenz (Dörmer, Brinkmann, Stieber und Stich 1966) unmöglich geworden. Die so erhaltenen Silberkornwerte rechneten wir dann auf Grund des linearen Anstiegs der Silberkornzahl pro Länge der Expositionszeit (Lit. bei Schultze 1968) auf die geforderte Expositionszeit von 1o Tagen um. Ein zu beachtender fading - effect tritt bei der von uns verwandten autoradiographischen Technik erst bei ca. 18 Tage lang exponierten Präparaten auf. Die durchschnittliche Silberkornzahl pro Zellkern bewegte sich in einer Spanne von 15 - 237 (vgl. Tabellen 9, 10a und 10b). Ein kleiner konstanter Fehler durch das Zusammenfallen mehrerer Silberkörner kann bei sehr hohen Silberkornzahlen ins Spiel getreten sein.

Wir arbeiteten mit 8oo - facher Vergrößerung und zählten für den Durchschnittswert pro Tier und Zone in Niere und Leber je 5o Zellkerne aus. Aus den abgelesenen Durchmessern d_1 und d_2 konnte die Fläche in μ^2 berechnet werden (vgl. Großkernflächenbestimmung S. 9).

F. ^3H - Aktivitätsmessungen (Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie)

2o µ dicke Organschnitte wurden entparaffiniert und eingewogen. Dann erfolgte eine Veraschung in einer Sauerstoffatmosphäre. Das bei dieser Verbrennung freiwerdende Oxydationswasser fingen wir im Scintillationsmedium auf und maßen (pro Probe wenigstens 1o Messungen) dessen Radioaktivität im Flüssigkeitsscintillationszähler (Tri-Carb-Packard, Modell 314 Ex). Als Scintillationsmedium diente ein Gemisch aus Toluol und 1oo %-igem Aethanol (6oo : 378). Das Toluol enthält als primären Scintillator o,4 % PPO (2,5 - Diphenyloxazol), als sekundären Scintillator o,oo15 % POPOP (1,4 - bis - 2 - 5 - Phenyloxazol benzol). Die Werte wurden in µCi ^3H - Thymidin/g Trockenorgan (trocken = entparaffiniert) ausgedrückt (vgl. Tabelle 11).

III.

BEFUNDE UND ERÖRTERUNGEN

A. ^3H - und Mitose - Index als Funktion des Alters

1. Nieren- und Leberparenchym

Die Figuren 1, 2 und 3 zeigen die Mittelwerte des ^3H - (——) und des Mitose - Index (---) für die Tubulusepithelzellen der Niere und für die Leberparenchymzellen als Funktion des Alters, d.h. vom ersten Tag nach der Geburt bis zu vier Monaten. Die Tabellen 2, 3, 6 und 7 enthalten die dazugehörigen Zahlenwerte.

Bei vergleichender Betrachtung der Niere - ohne Berücksichtigung der nephrogenen Zone (Fig. 1) - mit der Leber (Fig. 3), stellen wir fest, daß sich die Kurven von ^3H - und Mitose - Index in ihrem Verlaufe außerordentlich ähneln. Nach starken initialen Schwankungen unmittelbar nach der Geburt (auch unterhalb der Tiere gleicher Altersstufe) mit relativ niedrigen Werten am 1. postnatalen Tag, weitaus höheren am 2. Tag und wieder tieferen am 4. Tag erreichen die Kurven des ^3H - Index von Niere und Leber zwischen dem 7. und 12. Tag ein Maximum. Dann erfolgt ein sehr steiler Abfall bis zum 24. Tag. Zwischen dem 2. und 4. Monat stellen sich beide Kurven auf einen fast konstanten Wert ein.

Beim Mitose - Index beider Organe finden wir anfänglich die gleichen Schwankungen mit einem Höhepunkt ebenfalls zwischen dem 7. und 12. postpartalen Tag. nur weitaus geringer ausgeprägt als beim ^3H - Index. Daraufhin ist wiederum ein exponentieller Abfall zu beobachten und die Annäherung

an gleichbleibende Werte erfolgt entsprechend dem ^{3}H - Index zu identischem Zeitpunkt (2. - 4. Monat).

Ziehen wir jedoch die unmittelbar subcapsulär also noch außerhalb des Stratum labyrinthicums liegende nephrogene Zone, die bis zum 7. postnatalen Tag ständig zu beobachten ist und deshalb prinzipiell auch zum Nierenparenchym junger Tiere gehört, mit in unsere graphische Darstellung ein, so ändert sich das vorher beschriebene Bild ein wenig (vgl. Fig. 2). Die nephrogene Zone umfaßt noch völlig undifferenzierte Zellen. ^{3}H - und Mitose - Index liegen hier deshalb sehr hoch und zwar am 2. Tag um 8 % bzw. o,6 % (Abb. 2a, b). Der Wert am 1. Tag nach der Geburt liegt wieder niedriger. Vom 2. Tag an stellt sich dann ein exponentieller Abfall ein.

2. Quotient ^{3}H - Index : Mitose - Index

Dieser Quotient adäquater Altersstufen gibt das Verhältnis der DNS - Verdopplungszeit (= S - Phase) zur Mitosendauer wieder und zwar liegt der ^{3}H - Index normalerweise konstant 8 - 15 x höher als der Mitose - Index (Schultze und Oehlert 196o; Stöcker und Heine 1965; Stöcker 1966, 1967; Höper 1968; Lit. bei Schultze 1968). Bei unseren Berechnungen ergeben sich jedoch größere Schwankungen, zumal die Werte beider Organe zwischen 5,7 und 27,o liegen (vgl. Tabelle 8). Auffallend ist, daß dieser Quotient am 12. postnatalen Tag in der Niere mit 26,4 und in der Leber mit 27,o einen absoluten Gipfel erreicht. Die anderen Werte liegen entsprechend dem Kurvenverlauf fast alle tiefer und somit in dem von Schultze (1968) beschriebenen Normbereich. Die höheren Werte des Quotienten in den ersten Lebenstagen sind wohl auf die starken, kurzfristigen Schwankungen des ^{3}H - und des Mitose - Index zu beziehen.

3. Zonale Differenzierung

Bei einer Unterteilung des Nierenparenchyms in die nephrogene Zone, in das Stratum labyrinthicum und das Stratum subcorticale, die Zona intermedia und die Zona basalis haben wir mit Hilfe eines Säulendiagramms (vgl. Fig. 4) feststellen können, daß vom 1. postnatalen Tag bis zu 2 Monaten der ^{3}H - Index des Stratum subcorticale an der Spitze liegt. Nach 4 Monaten kommt es zu einem Verlust der führenden Position des Stratum subcorticale, und nach etwa 8 Monaten wird es vom Stratum labyrinthicum überflügelt. Der Faktor, um den das Stratum subcorticale gegenüber dem Stratum labyrinthicum höher liegt, ist sehr unterschiedlich. Prinzipiell folgt stets dem Stratum labyrinthicum die Zona intermedia und ganz zum Schluß kommt die Zona basalis mit der geringsten Anzahl geschwärzter Kerne. Die nephrogene Zone vom 1. bis 7. postpartalen Tag jedoch überragt auch das Stratum subcorticale um etwa den Faktor 3. Grundsätzlich aber entspricht unsere Reihenfolge im Hinblick auf die Intensität der zonalen Markierung vom 1. Tag bis zu 2 Monaten den Ergebnissen der reparativen Regeneration nach einstündiger, unilateraler Nierenischämie ^{3}H - Thymidin dauerinfundierter eben ausgewachsener Ratten. Ab 8 Monaten tritt dann die Reihenfolge ein, wie sie beim physiologischen Zellersatz von Kontrolltieren und in der kompensatorisch regenerierenden nicht unterbundenen Niere nach kontralateraler temporärer Ischämie oder unilateraler Nephrektomie auf ^{3}H - Thymidin - Dauerinfusion zu beobachten ist (vgl. Noltenius, Kempermann und Oehlert 1964; Hübner 1964, 1967; Stöcker 1966, 1968; Heine 1968; Stöcker, Neumann - Redlin, Heine 1968; Otto 197o).

Das Leberparenchym teilten wir in eine zentrale Zone unmittelbar um die vena centralis und in eine periphere Zone, welche die Umgebung der Periportalfelder umfaßt, auf. Nur

die ersten zwei Tage nach der Geburt betrachteten wir das Leberparenchym als eine Einheit, weil sich zu diesem Zeitpunkt noch keine lobuläre Differenzierung abzeichnet (Dvorák und Mazanek 1967, Lit.). Edwards und Koch (1964) bezeichnen die ersten zwei Wochen postnatalen Lebenswachstums als primäre Periode. Sie wird durch den Übergang in eine klar definierte Läppchenstruktur, die auf Grund einer Saugwirkung in der ersten extrauterinen Woche entsteht (Pfuhl 1932), durch den Verlust des hämatopoetischen Systems und einen Ausbruch intensiver Zellproliferation charakterisiert. Am 4. Tag (Fig. 5) liegen die Werte des ^{3}H - Index zentral und peripher noch innerhalb der statistischen Schwankungsbreite in beiden Regionen gleich, doch bereits ab dem 7. postnatalen Tag übernimmt die Peripherie die Führung und hält sie ohne Ausnahme bis zu dem untersuchten Alter von 4 Monaten inne (vgl. Fig. 5). Diese trägere Proliferation der Zellen des inneren Drittels des Leberläppchens bei der sich normal entwickelnden Rattenleber entspricht aber auch den Ergebnissen der Leberregeneration nach 2/3 - Teilhepatektomie und singulärer Injektion als auch nach kontinuierlicher Dauerinfusion von ^{3}H - Thymidin (Grisham 1962; Oehlert, Hämmerling und Büchner 1962; Leong, Grisham, Hole und Albright 1964; Rabes, Wrba, Eder und Braendle 1965; Stöcker 1966, 1967; Stöcker und Heine 1969, 197o) und den Befunden nach akuter Thioacetamidvergiftung (Eder, Josten, Wrba 1965).

Da unseren Auswertungen eine zu geringe Anzahl an gefundenen Mitosen pro Schicht in Niere und Leber zugrunde liegt, ist es uns wegen des hohen statistischen Fehlers der kleinen Zahl nicht möglich, ein Säulendiagramm dieser Art exakt zu definieren und zu bewerten.

B. Großkerne im Leberparenchym

1. Zonale Verteilung

Die Leberparenchymkerne des Menschen und auch verschiedener Tiere wurden schon früher in unterschiedliche Zell- und Kerngrößen eingeteilt und zwar jeweils in dem Verhältnis 1:2:4:8 (Jakobj 1925, 1935; Clara 1930; Pfuhl 1932; Altmann, Loeschke und Schenck 1966). Wir sahen als Grenzwert für Großkerne unter den Leberparenchymzellen all die Zellkerne an, die eine Fläche von 42,18 μ^2 (Fläche $F = \pi/4 \times d_1 \times d_2$), also einen Durchmesser von 7,33 µ überschritten. Diese Größe brauchte trotz der großen Altersunterschiede der einzelnen Tiere nicht geändert zu werden, da Jakobj (1925) experimentell bewiesen hat, daß das Kernvolumen bei den verschiedenen reifen und embryonalen Organen konstant bleibt. Der Wert von 7,33 µ liegt also in etwa zwischen den von Jakobj (1925) bzw. (1935) und Pfuhl (1932) angegebenen Größenordnungen der Kernklassen K_1 mit 6,25 µ (nach Pfuhl 6,87 µ) und der Kernklasse K_2 mit 8,1 µ (nach Pfuhl 8,79 µ) bei der Ratte.

Am 1. extrauterinen Tag beträgt der so bestimmte Großkern - Index des gesamten Leberparenchyms 1,22 % und steigt bis zu einem Alter von 4 Monaten mit einem Wert von 14,9 % nahezu linear mit einem kleinen Knick am 18. und 24. Tag an (Fig. 6). Obwohl die kleinen Kerne der Kernklasse K_1 vorwiegend im Zentrum und in der Peripherie zu finden sind und die Kerne der Kernklassen K_2, K_4, K_8 die intermediäre Zone bevorzugen (Jakobj 1925, 1935; Pfuhl 1932; Siess und Stegmann 1950), stellen wir fest, daß der Prozentsatz der Großkerne in der Umgebung der Periportalfelder dennoch stets höher liegt als um die Zentralvene (vgl. auch Altmann, Loeschke und Schenck 1966). Ab dem 30. Untersuchungstag bis zu 4 Monaten beträgt der Faktor, um den die Peripherie gegenüber dem Läppchenzentrum führt, etwa 2.

2. ^{3}H - Index

Betrachten wir den ^{3}H - Index der Großkerne, d.h. den Prozentsatz DNS synthetisierender Großkerne bezogen auf alle ausgezählten Großkerne, im Leberparenchym von Ratten, so entspricht dieser qualitativ in seinem Kurvenverlauf vollständig dem ^{3}H - Index der gesamten Leberparenchymzellkerne, nämlich mit den initialen Schwankungen postpartal, dem Maximum am 7. Lebenstag und dem darauffolgenden exponentiellen Abfall (Fig. 7). Nur liegt der Großkern - ^{3}H - Index stets weitaus höher als der normale ^{3}H - Index; in der Spitze der Kurve sogar um den Faktor 1o (vgl. Fig. 3). Dabei können markierte Großkerne diploide Kerne am Ende der S - Phase bzw. in G_2 oder tetraploide Kerne am Anfang der S - Phase darstellen.

C. Silberkornzahl und Silberkorndichte markierter Nieren- und Leberparenchymkerne

Die Silberkornzahl (SKZ) / Kern stellt ein Maß für die DNS - Syntheserate dar (Wegener, Hollweg, Maurer 1964; Pilgrim und Maurer 1965; Koburg und Maurer 1962). Als Vergleichswert eignet sich jedoch bedeutend besser die Silberkorndichte (SKD), welche die Kornzahl auf die Flächeneinheit bezogen darstellt ($SKD = SKZ/\mu^2$) (Stöcker und Heine 1965; Stöcker 1966, 1967, 1968; Höper 1968; Plato 1968; Heine 1968; Stöcker und Heine 1969, 197o).

Bei unseren autoradiographischen Untersuchungen finden wir nun (Fig. 8), daß die mittlere Silberkorndichte in den Zellen des Nieren- (——) und des Leberparenchyms (---) beinahe identisch ist. Dies unterstützt die Ergebnisse von Koburg und Maurer und Pilgrim, Lennartz, Wegener, Hollweg und Maurer, die bereits 1962 bzw. 1965 festgestellt haben, daß die mittlere Kornzahl/Kern bei allen Zellarten gleich ist, ja sogar bei

denen, deren ^{3}H - Index große tageszeitliche Schwankungen aufweisen.
Deutet man die Kurve der mittleren Silberkorndichte (Fig. 8), so ergibt sich folgender Befund. Ab dem 24. Tage fällt die Silberkorndichte steil ab, am 3o. Tag schon nahezu halbiert, ein Befund, der über dem 6o. bis zum 12o. Tage voll ausgeprägt vorliegt. Dieser Befund geht auf eine Umschaltung von dem foetal und postpartal schnellen auf den bei ausgewachsenen Ratten langsamen Proliferationsmodus zurück (Stöcker und Butter 1968; Stöcker 1968; Stöcker und Heine 1969, 197o). Ähnliche Verhältnisse gelten für die Epithelien des exokrinen Pankreas des gleichen Untersuchungsmaterials, während man in den permanent rasch proliferierenden Dünndarmepithelien keine Halbierung der Silberkorndichte, sondern nur eine geringe altersabhängige Erniedrigung findet, welche auf eine mäßige Verlängerung in der mittleren S - Phasendauer im Alter schließen läßt (Lesher, Fry und Kohn 1961; Stöcker 1968; Wenzel 197o).

Der Anstieg der mittleren Silberkorndichte vom 1. bis zum 18. und 24. Tag kann nicht allein Folge einer unterschiedlichen Menge injizierten ^{3}H - Thymidins/g Körpergewicht von Ratten sein (Lang und Maurer 1968). Wir nehmen vielmehr an, daß der endogene Thymidinpool unmittelbar nach der Geburt größer ist. Somit wird das exogen zugeführte ^{3}H - Thymidin im frischen postpartalen Stadium in stärkerem Maße verdünnt als später. Ähnliche Befunde wurden auch im exokrinen Pankreas und in den Epithelien des Dünndarms erhoben (Stöcker 1968; Wenzel 197o).

Betrachtet man anschließend das Verhalten der Silberkorndichte in den vier Zonen der Niere (Fig. 9), sowie im Läppchenzentrum und der Läppchenperipherie (Fig. 1o)der Leber als Funktion des Alters der Ratten, so ergibt sich folgendes Bild. Nach Figur 9 finden sich Unterschiede in der Silberkorndichte pro Nierenzone. Auffällig ist dabei, daß das am stärksten an der Proliferation und somit am Wachstum

beteiligte Stratum subcorticale nicht über die höchste Silberkornzahl verfügt, sondern die höchsten Werte werden stets im Stratum labyrinthicum registriert. Die Abweichungen sind auch von Zone zu Zone nicht sehr groß. Man muß in dieser Hinsicht berücksichtigen, daß die Organe junger Ratten sehr flüssigkeitsreich sind. Möglicherweise wirkt das Fixativum in unterschiedlichem Maße auf das Nierengewebe ein, so daß hieraus bei der zonalen Gliederung in unterschiedlichem Umfang Kernschrumpfungsvorgänge ins Spiel treten, die dann bei der Messung der Kerne und der Bestimmung der Silberkorndichte ins Gewicht fallen müssen. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß bei 12o Tage alten Ratten vollständig identische Silberkorndichten in allen Nierenzonen gemessen werden, wie man es aus anderen autoradiographischen Studien unter normalen und verschiedenartigsten experimentellen Bedingungen kennt (Stöcker 1966).

Die Figur 1o läßt erkennen, daß sich in der Leber bei einer detaillierten acinoperipheren und acinozentralen Silberkorndichte praktisch keine als solche zu definierenden Unterschiede ergeben. Auch hier liegen die Werte bei 12o Tage alten Ratten praktisch an einem Punkt.

D. ^{3}H - Aktivitätsmessungen in Niere und Leber

Die Figur 11 zeigt die µCi ^{3}H - Thymidin - DNS / g Trockenorgan für die Niere (——) und Leber (---) als Funktion des Alters. Diese Kurve verläuft wiederum sehr ähnlich dem ^{3}H - Index des Nieren- und Leberparenchyms. Es fehlen aber die unmittelbar nach der Geburt auftretenden Schwankungen. Das mag darauf zurückgehen, daß in der Niere die stark proliferierende nephrogene Zone (vgl. Fig. 2) und in der Leber die extramedulläre Blutbildung mit ins Spiel tritt. Die Werte der eintägigen Tiere liegen tief. Das Maximum tritt bei der Niere

wie beim ^{3}H - Index (vgl. Fig. 1 und 2) wieder bei 12 Tagen ein mit einem darauffolgenden exponentiellen Abfall. Bei der Leber indessen liegt der Peak bei 4 Tagen und dann ergibt sich ein zunächst inkonstanter und mit Schwankungen versehener, später (ab 24. Tag) ein konstanter Abfall. Dies wird ebenfalls auf den großen Prozentsatz, den das stark proliferierende hämatopoetische System (Abb. 3) in diesem Alter ausmacht, zurückzuführen sein, zumal bei der ^{3}H - Aktivitätsmessung sämtliche Zellpopulationen der entsprechenden Organe erfaßt werden.

IV.

DISKUSSION

A. Ablauf, Umfang und Modus der Proliferation als Funktion des Alters.

Aus den autoradiographischen Untersuchungen zur Proliferationskinetik von Wegener, Hollweg und Maurer (1964), Wegener und Hollweg (1964) geht hervor, daß die mittlere S - Phasenlänge im Tubulusepithel der Niere von Rattenfoeten 5,8 und G_2 1,8 Stunden beträgt. In der Leber sehr junger Ratten haben Post, Huang und Hoffmann (1963) die Teilphasenlängen des Generationszyklus bestimmt und gefunden, daß die S - Phase 9, G_2 o,5 und die Mitose M 3 Stunden dauern. Auch Helpap und Maurer (1967) berechneten im Leberepithel sehr junger, 2 Wochen alter Ratten, mit Hilfe zwei verschiedener autoradiographischer Techniken eine S - Phasenlänge von 8 Stunden. Somit kann man also sagen, daß die genannten Phasen S, G_2 und M in Leber und Niere des Rattenfoeten bzw. sehr junger Tiere so kurz dauern, wie in permanent rasch proliferierenden Geweben, z.B. Magen - Darm - Trakt und hämatopoetisches System, im Darmtrakt, Knochenmark und in Tumoren des Menschen, in Kulturen tierischer Zellen, sowie Asciteszelltumoren und Pflanzenzellen (Lit. bei Stöcker 1966, Schultze 1968). Der Proliferationsmodus ist demzufolge als schnell zu bezeichnen (Stöcker 1966).

Aus weiteren Untersuchungen am Epithel der Leber und Niere ausgewachsener Ratten von Stöcker und Heine (1965) geht hervor, daß hier die Phasen S, G_2 und M unter Halbierung der DNS - Syntheserate (= relative Neubildung pro Zeiteinheit) etwa doppelt so lang dauern. Dieser Proliferationsmodus wurde als langsam bezeichnet (Stöcker 1966).

Schließlich hatten vorausgegangene autoradiographische Untersuchungen im Leberparenchym und im Tubulusepithel der Niere von Ratten von Stöcker, Teubner, Rosenbusch (1964) erkennen lassen, daß der ^{3}H - und Mitose - Index als Funktion des Alters der Tiere zunächst steil abfällt und sich zwischen 2 und 4 Monaten auf ein steady - state - Niveau einstellt. Allerdings haben diese Autoren ihre Untersuchungen erst bei 3 Wochen alten Ratten begonnen, so daß die wichtige Phase zwischen der Geburt bis zum auslaufenden exponentiellen oder teilexponentiellen Wachstum und weiter bis zum steady - state noch genauer überprüft werden mußte, was Gegenstand unserer autoradiographischer Studien war.

Kommen wir unter diesem Aspekt auf die von uns erhobenen Befunde zurück, so zeichnet sich folgendes Bild ab. Sowohl in der Leber als auch in der Niere liegt der ^{3}H - Index am 1. postpartalen Tag verhältnismäßig niedrig (Nierenparenchym mit nephrogener Zone = 5,64 %, Nierenparenchym ohne nephrogene Zone = 2,42 %, Leberparenchym = 1,18 %). Jedenfalls ergibt sich ein ganz steiler Abfall, wenn man von den Werten des 2o. Foetaltags ausgeht. Denn hier beläuft sich der ^{3}H - Index im Leberepithel auf ca. 23 % und in den Nierentubuli unter Einbeziehung der nephrogenen Zone (Litvak und Baserga 1964) ebenfalls auf 23 %.*

Am 2. Tag post partum steigt der ^{3}H - Index zunächst wieder an, anschließend stellen sich Schwankungen ein. Ein sehr steiler Anstieg erfolgt zum 7. und 12. Tage hin (Nierentubuli um 4 %, Leberepithel um 5,5 %) und von nun an ergibt sich ein ebenfalls steiler Abfall bis zu 12o Tagen.

Diese initialen postnatalen Schwankungen des ^{3}H - Index im Parenchym von Leber und Niere sind zunächst überraschend. Das

* Herrn Prof. Dr. Maurer, Direktor des Instituts für Medizinische Strahlenkunde der Universität Würzburg, möchten wir an dieser Stelle für die Überlassung der Foetalpräparate von Leber und Niere sehr herzlich danken.

gilt umsomehr, als gleichartige autoradiographische Untersuchungen von Mitroiu, Lang und Maurer (1968) an Zellarten von 2 - 35 Tage alten Küken im Parenchym von Leber und Niere, sowie im Muskel einen kontinuierlichen Abfall des ^{3}H - Index als Funktion des Alters ergeben haben, während die Werte in den Krypten des Dünndarms mit 35 % gleich hoch blieben. Hier liegen möglicherweise speziesspezifische Unterschiede vor.

Aber auch im Herzmuskel der Ratte ergeben sich nach autoradiographischen Untersuchungen von Rumyantsev (1963, 1964), sowie Klinge und Stöcker (1968) andere Befunde als in Leber und Niere. Denn im Herzmuskel fällt der ^{3}H - Index gleichförmig schon intrauterin und weiter auch postpartal ab und stellt sich vom 4. Lebensmonat an auf einen bis zu 27 Monaten überprüften konstanten Wert ein.

Wir sind der Ansicht, daß diese initialen, unmittelbar postpartalen, im Parenchym von Leber und Niere - für das Acinusepithel des Pankreas gelten gleiche Verhältnisse (Stöcker 1968; Wenzel 1970) - während der aktiven Wachstumsphase zu registrierenden ^{3}H - Index - Schwankungen möglicherweise durch eine funktionelle Umstellung (Lit. bei Linneweh 1959), und vor allem in der Leber durch eine strukturelle Umgestaltung (Dvorák und Mazanek 1967, Lit.) hervorgerufen werden, die mit dem Übergang zum extrauterinen Leben verbunden sind. Erst nach Abschluß dieser Prozesse verläuft dann der ^{3}H - Index ab 12 Tagen wieder so, wie es exponentiellen bzw. teilexponentiellen Wachstumsprozessen entspricht. Daß im Herzmuskel andere Verhältnisse vorliegen, kann durchaus damit zusammenhängen, daß im Herzen schon während der Foetalzeit eine stärkere funktionelle Beanspruchung vorliegt, als sie im Leber- und Nierenparenchym gegeben ist.

Für den Mitose - Index im Parenchym von Leber und Niere als Funktion des Alters der Ratten gelten durchwegs ähnliche Befunde wie sie beim ^{3}H - Index erhoben und besprochen wurden. Der Quotient ^{3}H - Index / Mitose - Index zeigt bei juvenilen

Ratten Schwankungen, besonders in der Phase, wo sehr hohe ^{3}H - Indexwerte registriert wurden (7. - 18. Tag p.p.). Er weist hier höhere Werte (bis 26,4) auf als sonst üblich (Schultze und Oehlert 1960; Lit. bei Schultze 1968). Dies kann darauf beruhen, daß bei diesen kurzfristigen ^{3}H - Indexsteigerungen die entsprechende Mitose - Indexsteigerung zeitlich ein wenig nachhängt. Daraus ergeben sich sofort höhere Werte des Quotienten. Wie Stöcker, Teubner, Rosenbusch (1964) zeigten, stellt sich der Quotient ^{3}H - Index / Mitose - Index mit Ausklingen der Wachstumsprozesse und mit dem Einmünden in das Stadium der physiologischen Zellerneuerung (Altmann 1966) auf konstante Werte um 7 ein, die bis ins fortgeschrittene Senium der Ratten mit gewissen individuellen Schwankungen erhalten bleiben. Hier entspricht also dann der Quotient exakt der Relation Länge der S - Phase zu Länge der Mitose. Innerhalb der von uns primär überprüften Wachstumsphase ergeben sich aus den oben erwähnten Gründen stärkere Schwankungen.

Abschließend sei zum Ablauf und Umfang der Proliferation in juvenilen Tieren noch erwähnt, daß man bei einem Vergleich der Kurven in Figur 1 und 2 sehr schön ableiten kann, wie die nephrogene Zone nur wenige Tage proliferativ aktiv ist und nach dem 7. Tag ihre Tätigkeit einstellt. Es ist verständlich, daß der ^{3}H - und Mitose - Indexverlauf unter Einbeziehung der nephrogenen Zone eine andere Kurve als die Auswertung ohne nephrogene Zone ergeben muß. Bezieht man die nephrogene Zone mit ein, so zeigt sich ein maximaler Wert am 2. Lebenstag und von hier an ein kontinuierlicher Abfall. Hervorzuheben ist noch, daß die Depression des ^{3}H - Index am 1. postpartalen Tag sich auch dann ausdrückt, wenn man die nephrogene Zone includiert. Es wird aber auch nach Figur 4, in welcher der ^{3}H - Index für die nephrogene Zone allein bestimmt wird, deutlich, daß am 1. und 2. postpartalen Tag eine Bremsung der Beteiligung DNS - synthetisierender Zellen in dieser Zone stattfindet.

Wenden wir uns nunmehr der Frage des Proliferationsmodus zu, die wir an unserem Tiermaterial mit Hilfe der Messung von Silberkorndichten über markierten Kernen überprüft haben. Mit diesem Verfahren kann man Rückschlüsse auf die relative S - Phasenlänge (Lit. S. 17) und indirekt, wie Untersuchungen unseres Arbeitskreises gezeigt haben, auch auf die mit ihr korrelierte Länge von G_2 und M ziehen (Heine und Stöcker 1965; Stöcker und Pfeiffer 1965, 1967; Stöcker 1966, 1967, 1968; Stöcker und Heine 1969, 1970; Höper 1968; Plato 1968; Otto 1970).

Die Kurven der Silberkorndichte steigen in Leber und Niere nahezu identisch bis zum 24. Lebenstag an. Sehr ähnliche Verhältnisse treffen auch für das exokrine Pankreas zu (Stöcker 1968; Wenzel 1970). Dann ergibt sich ein ziemlich steiler Abfall bis zum 30. Tag und ein weitaus schwächerer zum 60. und 120. Tage hin, wobei insgesamt ziemlich genau der Faktor 2 eingeht. Demzufolge wird also die DNS - Syntheserate halbiert. Diese Resultate finden folgende Erklärung. Wie schon erwähnt (Lit. S. 20), belaufen sich die Phasen S, G_2 und M in der Niere des Rattenfoeten (Wegener, Hollweg, Maurer 1964; Wegener und Hollweg 1964), sowie in der Leber sehr junger Ratten (Post, Huang, Hoffman 1963; Helpap und Maurer 1967) auf eine kurze Dauer, wie sie in permanent rasch proliferierenden Organen anzutreffen ist. Der Proliferationsmodus ist also schnell. Im Verlauf des Wachstums erfolgt dann in Leber und Niere bis zu eben ausgewachsenen Tieren eine Umschaltung auf den langsamen Proliferationsmodus mit Verdoppelung der Phasen S, G_2 und M und einer Halbierung der DNS - Syntheserate (Stöcker und Heine 1965; Stöcker 1966).

Aus unseren Befunden kann klar gefolgert werden, daß diese Umschaltung von dem foetal und direkt postpartal schnellen auf den langsamen Proliferationsmodus am 30. Lebenstage der Ratte bereits eingeleitet wird, ein Vorgang, der bei 60 bis 120 Tagen voll abgeschlossen ist (Stöcker und Butter 1968). Das beinhaltet also, daß im Verlaufe des Wachstums und der damit ver-

bundenen Organdifferenzierung Leber und Niere vom 3o. Lebenstage an zu den stabilen Elementen (Bizzozero 1894; Altmann 1966, Lit.) zählen und von den labilen Geweben separiert werden können.

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß völlig identische Befunde auch im exokrinen Pankreas der gleichen Ratten gefunden wurden (Stöcker 1968; Wenzel 197o). Demgegenüber ergab eine Überprüfung der Silberkorndichte in den permanent schnell proliferierenden Kryptenepithelien des Dünndarms nur eine ganz geringe Reduktion vom juvenilen bis zum senilen Tier. Hier bleibt also der Proliferationsmodus immer schnell. Die ganz mäßige im Senium zu registrierende Depression der Silberkorndichte, wobei niemals der Faktor 2 auch nur angenähert einging, ist als Ausdruck dafür zu werten, daß bei alten Tieren eine ganz leichte Verlängerung einer kurzen S - Phase zustande kommt. Das stimmt sehr gut mit direkten Generationszeitmessungen im Darmepithel alter Ratten von Lesher, Fry und Kohn (1961) überein. Es liegt also im Darmepithel nur eine mit dem Alter zunehmende größere Varianz der mittleren S - Phasendauer vor (Stöcker 1968; Wenzel 197o).

Demzufolge ist also die im Verlauf des Wachstums eintretende Umschaltung vom schnellen auf den langsamen Proliferationsmodus das wichtige Unterscheidungsmerkmal, das stabile von labilen Elementen trennt. Interessant ist diesbezüglich, daß man bei Ratten sowohl in der Niere nach temporärer Ischämie als auch in der Leber nach Teilhepatektomie - letzteres bis ins hohe Senium - im Verlauf der dann einsetzenden reparativen bzw. kompensatorischen Regeneration durch Fortfall von Hemmstoffen - möglicherweise Chalonen - (vgl. Altmann 1966; Bullough, Laurence, Iversen und Elgjo 1967; Iversen 1968) eine temporäre Rückschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus auslösen kann (Stöcker 1966, 1967; Stöcker und Pfeiffer 1965, 1967; Heine 1968; Höper 1968; Fabrikant 1968, Stöcker, Heine und Bergis 1969, 197o; Stöcker und Heine 1969, 197o; Heine und Stöcker 197o).

Der in allen Kurven der Silberkorndichte - dies gilt auch für das exokrine Pankreas und die Epithelien der Dünndarmkrypten (Stöcker 1968; Wenzel 1970) - erkennbare Anstieg bis zum 18. bzw. 24. postpartalen Tag kann nicht allein über eine unterschiedlich große injizierte Thymidinmenge pro g Körpergewicht (Lang und Maurer 1968) der Ratten erklärt werden. Man muß vielmehr berücksichtigen, daß während der direkt postpartalen Wachstumsphase sehr wahrscheinlich ein größeres endogenes Thymidinangebot vorhanden ist. Daraus geht hervor, daß das exogen zugeführte ^{3}H - Thymidin während dieser Phase in stärkerem Maße verdünnt wird als bei älteren Tieren. Daraus ist zu folgern, daß erst von einem gewissen Lebensalter der Ratte, d.h. vom 18. bis 24. Tage an, die Silberkorndichte als relatives Maß für die DNS - Neubildung/Zeiteinheit genommen werden kann (Stöcker 1968; Stöcker und Butter 1968).

B. Topik DNS - neubildender Leber- und Nierenparenchymkerne

1. Leber

In den ersten zwei postpartalen Tagen konnte keine sichere Unterscheidung in acinozentrale und acinoperiphere Zone getroffen werden. Erst am 4. Lebenstag war dies insofern möglich, wenn man sich strikt auf die Circumferenz der Zentralvene und des Periportalfeldes bezieht. Dabei ergaben sich an diesem Lebenstag noch keine meßbaren Unterschiede zwischen Zentrum und Peripherie des Läppchens in bezug auf den regionalen ^{3}H - Index (vgl. Fig. 5). Am 7. Lebenstag ist dann eine prozentual stärkere Proliferation in der Läppchenperipherie abzuleiten, welche auch während der gesamten übrigen Beobachtungsperiode zu registrieren war.

Diese Resultate stimmen recht gut überein mit den Ergebnissen autoradiographischer Untersuchungen sowohl nach

singulärer ^{3}H - Thymidininjektion als auch nach ^{3}H - Thymidin - Dauerinfusion nach partieller Hepatektomie, wobei man auch in der Peripherie des Leberläppchens eine stärkere Proliferation als im Zentrum fand (Grisham 1962; Oehlert, Hämmerling und Büchner 1962; Edwards und Koch 1964; Leong, Grisham, Hole und Albright 1964; Eder, Josten, Wrba 1965; Rabes, Wrba, Eder und Brändle 1965; Stöcker 1966, 1967, 1968; Heine und Stöcker 1967; Heine 1968; Stöcker und Heine 1969, 1970; Hausknecht 1970; Stöcker und Boecker 1970). Durch unsere Untersuchungen kann belegt werden, daß auch im Verlauf der Wachstumsphase bei der juvenilen Ratte bis zum Stadium des ausgewachsenen Tieres die Läppchenperipherie stärker mit der Proliferation engagiert ist als das Läppchenzentrum.

Diese Phänomene könnten unter Umständen damit zusammenhängen, daß den Leberepithelien in den zentralen, vielleicht auch intermediären Läppchenarealen eine größere Bedeutung bei der Funktion des Organes zukommt, während die Läppchenperipherie mehr für die Proliferation verantwortlich ist. Ein Argument für diese Anschauungen sind autoradiographische Untersuchungen von Citoler und Maurer (1963), sowie von Gerhard, Schultze und Maurer (im Druck) an der CCl_4-geschädigten Leber von Nagern. Es wurde demonstriert, daß hierbei im Läppchenzentrum schon sehr kurz nach der Vergiftung ein völliger Stop der Eiweißsynthese eintritt und später auch die RNS - Synthese dort unterbunden wird. Auf der anderen Seite kann man bei 2/3 - Teilhepatektomie plus zusätzlicher unmittelbar postoperativ begonnener akuter CCl_4 - Intoxikation eine sehr starke Leberregeneration nachweisen (Stöcker und Boecker 1970). Dabei tritt die Regenerationswelle gegenüber der 2/3 - Teilhepatektomie an unvorbereiteten Ratten mit etwa 8 - stündiger Verzögerung ein, die Maximalwerte liegen aber höher, und nach Ablauf der kompensatorischen, auf die partielle Hepatektomie zu beziehende Regeneration, tritt die reparative, mit den CCl_4 - Nekrosen in Zusammen-

hang stehende Regeneration ein (Leevy, Hollister, Schmid, Mac Donald and Davidson 1959; Leevy, George, Deysine and Gnassi 1962; Leevy 1963; Stöcker und Boecker 197o). Das beinhaltet also, daß die ausgedehnten durch die CCl_4 - Applikation induzierten, die zentroacinäre Region erfassenden und bis zur Intermediärzone reichenden Lebernekrosen das Lebergewebe überwiegend mit Hilfe der acinoperipher gelegenen Zellen kompensatorisch regeneriert. Erst im Verlauf der daran anschließenden reparativen Regeneration treten dann in der nächsten Umgebung der Nekrosen mehr DNS - synthetisierende Zellen ins Spiel.

2. Niere

Unser Einteilungsprinzip in Anlehnung an das Schema von Mc Farlane (1941) nahmen wir aus zwei Gründen vor. Ein Grund beruht darin, daß diese Einteilung schon bei der reparativen Nierenregeneration im temporär unterbundenen Organ, sowie auch bei der kompensatorischen Nierenregeneration nach kontralateraler Nierenischämie und nach kontralateraler Nephrektomie vorgenommen worden ist (Stöcker 1966, 1967, 1968; Heine 1968; Stöcker, Neumann - Redlin und Heine 1968; Neumann - Redlin 1969; Otto 197o). Somit ist also eine gewisse Vergleichsebene geschaffen. Der zweite Grund ist darin zu suchen, daß man bei juvenilen Tieren - ähnlich wie in der temporär unterbundenen Niere - kaum eine Einteilung in Nephronabschnitte vornehmen kann, während sich die zonale Differenzierung noch besser durchführen läßt.

Was die Topik DNS - synthetisierender Tubulusepithelien während des Wachstums juveniler Tiere angeht, so haben wir festgestellt, daß hier - klammert man die bis zum 7. Lebenstag proliferativ aktive nephrogene Zone aus - stets das Stratum subcorticale gefolgt vom Stratum labyrinthicum, der Zona intermedia und der Zona basalis führt. Erst von 12o Tagen an stellt sich dann die Topik des physiologischen Zellersatzes

ein, die bei 24o Tagen deutlich ausgeprägt ist. Jetzt führt nämlich das Stratum labyrinthicum und die Proliferation nimmt stufenförmig über das Stratum subcorticale, die Zona intermedia und Zona basalis hin ab (Stöcker, Neumann - Redlin und Heine 1968).

Diese eben geschilderte stufenförmige Abnahme der Markierung findet man beim physiologischen Zellersatz ebenso wie bei der kompensatorischen Nierenregeneration nach kontralateraler temporärer Ischämie und nach kontralateraler Nephrektomie (Stöcker 1966, 1967, 1968; Heine 1968; Stöcker, Neumann - Redlin und Heine 1968; Neumann - Redlin 1969; Otto 197o). Die Unterschiede zwischen physiologischem Zellersatz von Kontrollen und kompensatorischer Regeneration sind also nur quantitativer, aber nicht qualitativer Art.

Demgegenüber fand man in der einstündig ischämierten reparativ regenerierenden Niere eine andere Topik der Proliferation. Hier führte das Stratum subcorticale und die Zona intermedia vor dem Stratum labyrinthicum und der Zona basalis. Bei der Ischämie kann man diese Befunde sehr wohl mit den Orten des stärksten Sauerstoffdefizits und dadurch auch mit den Orten vermehrt auftretender Mitosen koordinieren.

Während der Wachstumsphase juveniler Tiere in unseren Experimenten liegt ein sehr ähnlicher Effekt vor, als auch hier das Stratum subcorticale vor dem Stratum labyrinthicum, der Zona intermedia und basalis in Führung geht. Wir möchten diesen Befund jedoch nicht über einen erhöhten zonal sich abzeichnenden Sauerstoffbedarf interpretieren, sondern vielmehr auf andere, mit der Differenzierung der Niere zusammenhängende Faktoren zurückführen.

Im Stratum subcorticale liegen bei sehr jungen Tieren (bis zum 7. Tag) ganz unreife Glomerula vor, und eigentliche tubuli recti, die sonst im ausgewachsenen Tier etwa 6o % der Zellen in dieser Schicht ausmachen, sind noch nicht sicher abgrenzbar. Die Proliferation erfolgt bis zu diesem Zeitpunkt

also in gewundenen Tubuluskonvoluten (Abb. 4a, b). Es wird demzufolge also noch nicht das eigentliche Bild, das später die Zona subcorticalis charakterisiert, geboten.

Vom 12. - 18. Tage an ist bei den juvenilen Tieren die bevorzugte Proliferation im Stratum subcorticale dadurch induziert, daß nunmehr eine DNS - Synthese besonders in den Markstrahlen abläuft (Abb. 5a, b); tubuli recti sind also immer noch nicht ins Spiel getreten. Erst am 18. Tage sind tubuli recti eindeutig auszumachen und jetzt deutlich und intensiv markiert (Abb. 6). Bei 24 Tagen sind markierte Markstrahlen kaum mehr nachweisbar, und es zeigt sich eine noch stärkere Proliferation in den tubuli recti, die sich zu dieser Zeit stark differenzieren.

Aus diesen Gründen kann man also die bei juvenilen Ratten in der Zone II besonders stark ins Auge fallende Proliferation auf drei Faktoren zurückführen:

1. DNS - Neubildung in unreifen Tubuluskonvoluten
2. daran anschließende starke Markierung von Markstrahlen und
3. echte gesteigerte Proliferation in sich differenzierenden tubuli recti.

Erst nachdem dieser letzte Vorgang abgeschlossen ist, stellt sich dann im eben ausgewachsenen Tier die Topik der DNS - Synthese in den Nierenzonen ein, wie man sie vom physiologischen Zellersatz und von der kompensatorischen Nierenregeneration her kennt. Die bei den juvenilen Tieren ähnlichen zonalen Markierungsverhältnisse wie in der reparativ regenerierenden temporär ischämierten Niere sind rein zufälliger Natur und finden durch die Sonderstellung des Stratum subcorticale im Verlauf der Differenzierung und des Wachstums wie oben angeführt zwanglos ihre Erklärung.

Abschließend sei im Hinblick auf die Topik DNS - neubildender Kerne in den Nierenzonen noch darauf hingewiesen, daß die

nephrogene Zone nach niedrigeren Werten am 1. und 2. Tag post partum, am 4. Tage wiederum einen Gipfelpunkt aufweist, wobei etwa 24 % markierte Epithelien vorliegen, ein Befund, der sich recht gut mit den 23 % markierten Tubulusepithelien (und auch Leberparenchymzellen) am 2o. Foetaltag, also am Ende der Gravidität, deckt (vgl. S. 21).

C. Zur Entstehung und zur Proliferation von Großkernen im Leberparenchym als Funktion des Alters.

Unsere Untersuchungen lassen erkennen, daß der Großkern-Index, d.h. also der Prozentsatz von Großkernen bezogen auf alle ausgezählten Zellen, als Funktion des Alters der Tiere vom 1. bis zum 12o. Tage - abgesehen von geringen Schwankungen - nahezu linear ansteigt. Sehr ähnliche Befunde sind im gleichen Zeitintervall und darüber hinaus von Alfert und Geschwind (1958) erhoben worden. Lediglich liegen diese von den genannten Autoren registrierten Werte höher als unsere. Das kann aber darauf zurückgehen, daß wir nur in der acinozentralen und acinoperipheren Region die Indices bestimmt haben und die Zona intermedia unberücksichtigt ließen, welche von Alfert und Geschwind (1958) mit ausgewertet wurde. Diese Zone jedoch ist besonders reich an Großkernen (Jakobj 1925, 1935; Pfuhl 1932; Siess und Stegmann 195o).

Eine Zunahme höherploider Leberparenchymkerne ist aus zahlreichen Untersuchungen am Menschen, an der Ratte und der Maus als Funktion des Alters bekannt (Clara 193o; Jakobj 1925, 1935; Pfuhl 1932; Boyd 1933; Swartz 1956; Alfert und Geschwind 1958; Grundmann und Bach 196o; Altmann 1966; Altmann, Loeschke und Schenck 1966). Die Sonderheit unserer Untersuchungsergebnisse beruht darin, daß man bei einer zonalen Differenzierung feststellen kann, daß Großkerne in der Läppchenperipherie, wo auch die stärkere Proliferation nachzuweisen ist, in höherer Zahl auftreten, als im Läppchenzentrum, das sich proliferativ träger verhält.

In der Figur 7 haben wir den Prozentsatz der an der Proliferation beteiligten Großkerne bezogen auf alle ausgezählten Großkerne dargestellt und finden dabei zunächst postpartal eine sehr hohe Markierung (um 5o %), die schon ab 12 Tagen abnimmt und dann steil bis zu 6o Tagen und noch etwas schwächer von hier bis zu 12o Tagen abfällt. Das beinhaltet, daß mit ansteigender Zahl der Großkerne der Anteil derselben an der Proliferation kontinuierlich abnimmt.

Konfrontiert man die Ergebnisse der Figur 6 und 7, so ergibt sich folgende Deutung. Vorauszusetzen ist, daß wir in unseren Experimenten als sog. Großkerne Zellen am Ende der S-Phase und in G_2, sowie echte polyploide Großkerne erfassen. Aus einem unmittelbar nach der Geburt noch sehr kleinen Großkern - Index und einem verhältnismäßig hohen prozentualen Anteil an der Proliferation beteiligter Großkerne kann man schließen, daß hier wohl überwiegend, wenn nicht ausschließlich, die von uns registrierten Großkerne als Kerne am Ende der S - Phase oder in der G_2 - Phase anzusehen sind. Nachfolgend jedoch ergibt sich einerseits ein steiler Anstieg des Großkern - Index und andererseits ein ebenso steiler Abfall des Prozentsatzes von Großkernen, die an der Proliferation teilnehmen. Mit anderen Worten: Als Funktion des Alters werden zunehmend mehr Großkerne gebildet, und die Beteiligung dieser Großkerne an der DNS - Synthese wird immer geringer.

Da durch autoradiographische Untersuchungen mit ^3H - Thymidin - Dauerinfusion unter verschiedensten experimentellen Bedingungen der Leberregeneration (1/3 - bis 2/3 - Teilhepatektomie an Tieren unterschiedlichen Alters) niemals unmarkierte Mitosen angetroffen wurden, kann man ausschließen, daß eine von Gelfant (196o) im Ohrepithel von Nagern postulierte extrem lange dauernde G_2 - Phase im Leberepithel der Ratte existiert (Stöcker 1966, 1967, 1968; Heine 1968). Folglich

können sich hinter den von uns registrierten Großkernen nicht solche Exemplare in einer langen G_2 - Phase nach der Gelfant'schen Konzeption befinden.

Da man bei juvenilen Tieren - im Unterschied zu älteren Ratten - (Altmann 1966, Lit.; Heine und Stöcker 1970) nur in geringem Umfang mit einem abnormen Ablauf der Karyokinese zu rechnen hat, muß man infolgedessen die Entwicklung der von uns registrierten Großkerne vornehmlich auf eine echte Polyploidisierung beziehen.

V.

ZUSAMMENFASSUNG

Männlichen und weiblichen Sprague Dawley Ratten im Alter von 1 Tag bis 8 Monate (1, 2, 4, 7, 12, 18, 24, 3o, 6o, 12o, 24o Tage) wurde einmalig zwischen 8.3o und 11.oo Uhr vormittags intraperitoneal ^{3}H - Thymidin injiziert und jeweils eine Stunde danach erfolgte die Tötung der Tiere durch Dekapitation im Ätherrausch. Die Präparate des Nieren- und Leberparenchyms wurden autoradiographisch untersucht, wobei die Expositionszeit 4 - 14 Tage betrug.

Folgende Ergebnisse zeichneten sich ab:

1. Der ^{3}H - und Mitose - Index des Nieren- und Leberparenchyms von Ratten zeigen gegenüber dem Ende der Embryonalzeit am 1. postpartalen Tag sehr niedrige Werte. Anschließend stellen sich Schwankungen ein. Ein hohes Maximum wird am 7. und 12. Tag registriert, dann fallen die Kurven steil ab und münden mit 12o Tagen in ein steady - state - Plateau ein. Diese initialen postpartalen ^{3}H - Indexschwankungen (bis zum 7. Tag) werden als Folge einer funktionellen Umstellung und - vor allem in der Leber - einer strukturellen Umgestaltung angesehen, die mit dem Übergang zum extrauterinen Leben verbunden sind. Erst nach Abschluß dieser Prozesse verlaufen dann ^{3}H - und Mitose - Index ab 12 Tagen wieder so, wie es exponentiellen oder teilexponentiellen Wachstumsprozessen entspricht.

2. Die Silberkorndichte als relatives Maß für die DNS - Neubildung/Zeiteinheit fällt im Tubulusepithel und Leberparenchym vom 24. zum 3o. Tage etwa um den Faktor 2 ab, bei 6o und 12o Tagen ergeben sich noch ein wenig niedrigere Werte. Die DNS - Neubildung/Zeiteinheit wird also halbiert. Daraus kann auf

eine Umschaltung von dem embryonal und direkt postpartal üblichen schnellen Proliferationsmodus mit kurzer Dauer von S, G_2 und M auf den langsamen Proliferationsmodus mit Verdoppelung der Zeit für diese Teilphasen des Generationszyklus bei Halbierung der DNS - Syntheserate geschlossen werden. Vom 3o. Lebenstage an zählen demzufolge Nierentubuli und Leberepithelien zu den stabilen Elementen und sind von den labilen abgrenzbar.

Der Anstieg der Silberkorndichte vom 1. bis 24. Lebenstag wird als Folge eines während dieser intensiven Wachstumsphase existenten großen endogenen Thymidinpools mit daraus resultierender stärkerer Verdünnung des exogen zugeführten ^3H - Thymidins angesehen. Die Silberkorndichte als relatives Maß für die DNS - Syntheserate kann aus diesen Gründen erst vom 24. Tag an bewertet werden.

3. Im Hinblick auf die Topik DNS - synthetisierender Leberparenchymzellen läßt sich ab dem 7. Tag eine Bevorzugung der Läppchenperipherie erkennen, welche bis zum Stadium der ausgewachsenen Tiere erhalten bleibt.

4. Die zonale Topik proliferierender Tubulusepithelien weist bei juvenilen wachsenden Tieren eine Bevorzugung der Proliferation im Stratum subcorticale gegenüber dem Stratum labyrinthicum, der Zona intermedia und der Zona basalis auf. Diese stärkere Proliferation hat als Funktion des Alters drei Gründe:

   a) DNS - Neubildung in unreifen gewundenen Tubuluskonvoluten (1. - 7. Tag)

   b) intensive Markierung von Markstrahlen (12. - 18. Tag)

   c) starke echte Proliferation in sich nunmehr differenzierenden tubuli recti (ab 18. Tag).

   Erst mit Erreichen des Stadiums des ausgewachsenen Tieres tritt die beim physiologischen Zellersatz übliche Topik, nämlich die

stufenförmige Abnahme der Markierung vom Stratum labyrinthicum, über das Stratum subcorticale, zur Zona intermedia und Zona basalis hin, ins Spiel.

5. Als Funktion des Alters der Ratten innerhalb des überprüften Zeitraums steigt der Großkern - Index (= Prozentsatz der Großkerne bezogen auf alle ausgezählten Epithelien) kontinuierlich - dabei etwa linear - an. Gleichzeitig fällt der Markierungsindex von Großkernen (= Prozentsatz DNS - synthetisierender Großkerne bezogen auf alle ausgezählten Großkerne) ab. D.h., mit zunehmender Zahl von Großkernen wird ihre Beteiligung an der DNS - Synthese immer geringer. Da man im Leberepithel der Ratte eine endlich lange G_2 - Phase im Sinne der Gelfant'schen Konzeption ausschließen kann, müssen die Großkerne auf eine echte Polyploidisierung bezogen werden.

Herrn Professor Dr. med. E. Stöcker danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und vor allem für die Unterstützung, die er mir bei der Fertigung der Arbeit hat zuteil werden lassen.

Herrn Professor Dr. med. H.-W. Altmann gilt mein Dank für die freundliche Übernahme des Korreferates.

T a b e l l e 1

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten / Zeitpunkt	Körper-Gewicht (g)	Aktivitätsdosis (µCi)	spezif. Aktivität (Ci des ^{3}H-Thymidins /m Mol)	Geschlecht
1	4	5, 6	5o	6,o	gemischt
2	5	3, 5, 6, 7	5o	6,o	"
4	4	5	3x5o 1x1oo	6,o	"
7	4	8	1x5o 3x1oo	3x3,o 1x6,o	"
12	4	17	1oo	3,o	"
18	4	27	15o	3,o	"
24	2	35	5oo	6,1	weiblich
3o	2	6o, 7o	5oo	6,1	"
6o	2	165, 175	5oo	6,1	"
12o	2	22o, 255	5oo	6,1	"
24o	2	25o, 27o	5oo	6 1	"

Tabelle 2

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	nephrogene Zone	stratum labyrinthicum	stratum subcorticale	zona intermedia	zona basalis	Mittelwerte Nierenparenchym mit nephrogener Zone	Mittelwerte Nierenparenchym ohne nephrogener Zone
1	4	15,31 (20437)	0,49 (17846)	5,13 (16294)	1,66 (17388)	--	5,64	2,42
2	4	14,800 (17453)	6,260 (13931)	7,450 (15161)	3,800 (15458)	--	8,07	5,50
4	4	23,769 (21666)	1,944 (15720)	7,892 (37548)	1,574 (28088)	0,425 (29348)	7,12	2,96
7	4	14,351 (21842)	4,226 (18048)	8,209 (35964)	3,029 (30204)	0,444 (20360)	6,05	3,98
12	4	--	4,801 (21996)	8,694 (37986)	3,115 (28624)	0,062 (19152)	4,168	
18	4	--	3,498 (24252)	6,552 (36008)	2,094 (33808)	0,034 (20892)	3,044	
24	2	--	1,345 (22312)	1,800 (25144)	0,640 (24680)	0,225 (23952)	1,0	
30	2	--	0,784 (22716)	1,015 (15356)	0,640 (18720)	0,050 (14624)	0,62	
60	2	--	0,122 (36460)	0,161 (36570)	0,161 (52610)	0,077 (38390)	0,13	
120	2	--	0,059 (57940)	0,069 (58960)	0,043 (48570)	0,027 (36550)	0,05	
240	2	--	0,036 (62600)	0,025 (46160)	ø	ø		

^{3}H-Index des Nierenparenchyms in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters (in Klammern Zahl der ausgezählten Parenchymkerne)

T a b e l l e 3

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	Läppchenzentrum		Läppchenperipherie		Mittelwert Leberparenchym	
1	4	--		--		1,18	(14882)
2	5	--		--		3,35	(19640)
4	4	1,630	(11196)	1,505	(13956)	1,568	(25152)
7	4	5,352	(9512)	5,908	(13176)	5,630	(22688)
12	4	4,407	(10770)	6,654	(13322)	5,531	(24092)
18	4	3,321	(10874)	5,109	(13160)	4,215	(14034)
24	2	2,034	(5786)	2,965	(6330)	2,499	(12116)
30	2	2,422	(4666)	2,925	(5000)	2,674	(9666)
60	2	0,628	(5868)	0,908	(5908)	0,768	(11776)
120	2	0,109	(14745)	0,177	(12465)	0,143	(27210)

^{3}H - Index des Leberparenchyms in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters (in Klammern Zahl der ausgezählten Parenchymkerne)

Tabelle 4

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	Läppchenzentrum	Läppchenperipherie
1	4	1,22	
2	5	1,74	
4	4	1,3o6	o,916
7	4	3,261	3,741
12	4	3,511	4,44o
18	4	2,397	3,o62
24	2	2,77o5	3,8o4
3o	2	2,9575	6,3235
6o	2	5,837	11,4o4
12o	2	9,7555	2o,1o55

Großkern-Index des Leberparenchyms in % als Funktion des Alters
(Anzahl der ausgezählten Leberparenchymkerne vgl. Tabelle 3)

T a b e l l e 5

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	Läppchenzentrum	Läppchenperipherie	Leberparenchym
1	4	--	--	33,318
2	5	--	--	48,448
4	4	26,583	35,271	3o,947
7	4	52,52	48,924	5o,722
12	4	41,581	45,513	43,547
18	4	39,574	43,614	41,594
24	2	28,82	32,797	3o,8o9
3o	2	29,138	14,157	21,648
6o	2	o,445	2,139	1,292
12o	2	o,o	o,231	o,116

^{3}H-Index der Leberparenchymgroßkerne bezogen auf alle vorhandenen Großkerne in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters

Tabelle 6

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	nephrogene Zone	stratum labyrinthicum	stratum subcortiale	zona intermedia	zona basalis	Mittelwerte Nierenparenchym mit nephr. Zone	Mittelwerte Nierenparenchym ohne nephr. Zone
1	4	o,934	o,o59	o,384	o,156	--	o,383	o,199
2	5	o,895	o,796	o,441	o,249	--	o,595	o,495
4	4	1,169o	o,1362	o,2885	o,1359	o,o247	o,35o8	o,146
7	4	o,5163	o,23o4	o,284o	o,1239	o,o132	o,2335	o,163
12	4	--	o,3629	o,1612	o,o918	o,o163	o,158o	
18	4	--	o,3o3o	o,2315	o,o793	o,o	o,1535	
24	2	--	o,191	o,159	o,o41	o,o415	o,1o81	
3o	2	--	o,151	o,142	o,o39	o,o4	o,o93	
6o	2	--	o,oo25	o,oo75	o,o125	o,oo75	o,oo75	
12o	2	--	o,o195	o,o165	o,o2o5	o,o11	o,o169	

Mitose-Index des Nierenparenchyms in % als Funktion des Alters

T a b e l l e 7

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	Läppchenzentrum	Läppchenperipherie	Mittelwert Leberparenchym
1	4	--	--	o,o94
2	5	--	--	o,429
4	4	o,3o36	o,25o7	o,2772
7	4	o,3964	o,5125	o,4545
12	4	o,1858	o,2239	o,2o49
18	4	o,2369	o,2264	o,2317
24	2	o,1389	o,2443	o,1916
3o	2	o,1715	o,3437	o,2576
6o	2	o,1o26	o,o851	o,o939
12o	2	o,o138	o,o162	o,o15

Mitose-Index des Leberparenchyms in % als Funktion des Alters

T a b e l l e 8

Alter der Versuchstiere (Tage)	Mittelwerte: Niere mit nephrogener Zone	Niere ohne nephrogene Zone	Leber
1	14,7	12,1	12,6
2	13,6	11,1	7,8
4	2o,3	2o,3	5,7
7	25,9	24,4	12,4
12	26,4		27,o
18	19,8		18,2
24	9,3		13,o
3o	6,7		1o,4
*(6o	7,4		8,1)
(12o	6,8		9,6)

Quotient ^{3}H-Index: Mitose-Index als Funktion des Alters (vgl. Tab. 2, 6, 3, 7)

*Stöcker, Teubner, Rosenbusch (1964)

T a b e l l e 9

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	nephrogene Zone	stratum labyrinthicum	stratum subcorticale	zona intermedia	zona basalis	Mittelwert Nierenparenchym
1	4	o,53 (15)	o,49 (19)	o,48 (18)	o,45 (18)	--	o,49
2	5	o,82 (23)	o,91 (35)	o,76 (26)	o,66 (26)	--	o,79
4	4	1,93 (41)	1,97 (59)	1,58 (58)	1,12 (46)	1,37 (44)	1,59
7	4	2,2o (48)	2,72 (8o)	2,o8 (72)	1,67 (62)	1,89 (56)	2,11
12	4	--	3,1o (98)	2,49 (87)	2,26 (87)	2,97 (84)	2,71
18	4	--	5,19 (158)	4,28 (142)	3,14 (116)	3,78 (118)	4,1o
24	2	--	6,37 (2o9)	5,29 (184)	3,92 (158)	5,76 (148)	5,34
3o	2	--	4,86 (173)	4,16 (174)	2,32 (113)	3,17 (113)	3,63
6o	2	--	3,75 (125)	3,55 (141)	3,11 (98)	2,55 (113)	3,24
12o	2	--	2,54 (91)	2,56 (94)	2,62 (8o)	2,65 (67)	2,59

Silberkorndichte$_{1od}$ des Nierenparenchyms bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters (in Klammern mittlere Silberkornzahl/Kern$_{1od}$)

T a b e l l e 1oa

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	mittlere $SKZ/Kern_{1od}$		mittlere Fläche der markierten Kerne in μ^2	$SKD_{1od} = SKZ/\mu^2$
* (1	4	18,5	(15o)	43,19	o,43)
(2	5	27,8	(175)	39,78	o,7o4)
4	4	5o	(15o)	28,79	1,76
7	4	72	(15o)	3o,21	2,3825
12	4	91,5	(15o)	29,57	3,125
18	4	92,25	(15o)	3o,19	3,o575
24	2	221,5	(1oo)	38,41	5,78o
3o	2	164,5	(1oo)	42,21	3,89o
6o	2	118	(1oo)	35,89	3,29o
12o	2	1o1,5	(65)	35,19	2,885

Silberkornzahl, Fläche und Silberkorndichte der Leberparenchymzellen im Läppchenzentrum bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters (in Klammern Zahl der ausgezählten Kerne)

*Ratten von 1 bzw. 2 Tagen konnten nicht in acinozentral und acinoperipher unterteilt werden, Werte beziehen sich auf Leberparenchym en bloc

Tabelle 1ob

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten	mittlerer $SKZ/Kern_{1od}$	mittlere Fläche der markierten Kerne in μ^2	$SKD_{1od} = SKZ/\mu^2$
* 1	4	18,5 (15o)	43,19	o,43
2	5	27,8 (175)	39,78	o,7o4
4	4	52,75 (15o)	31,49	1,685
7	4	73,75 (15o)	31,66	2,335
12	4	95,5 (15o)	31,63	3,1o25
18	4	119,5 (15o)	32,71	3,4975
24	2	237,5 (1oo)	38,52	6,2o5
3o	2	185,5 (1oo)	42,19	4,4oo
6o	2	134 (1oo)	39,12	3,43o
12o	2	1o7,5 (1oo)	39,21	2,74o

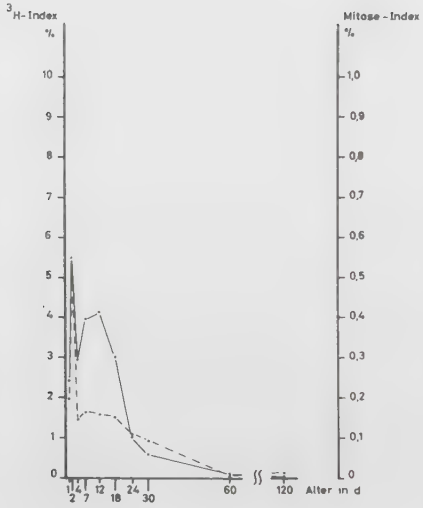
Silberkornzahl, Fläche und Silberkorndichte der Leberparenchymzellen in der Läppchenperipherie bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters (in Klammern Zahl der ausgezählten Kerne)

*Ratten von 1 bzw. 2 Tagen konnten nicht in acinozentral und acinoperipher unterteilt werden, Werte beziehen sich auf Leberparenchym en bloc

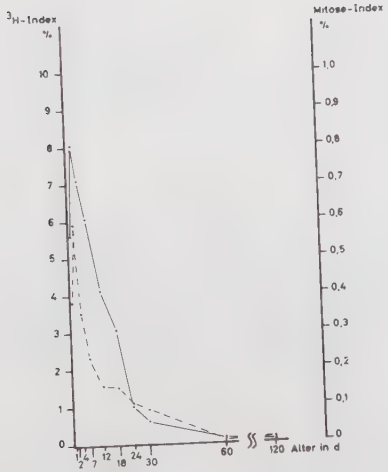
Tabelle 11

Alter der Versuchstiere (Tage)	Anzahl der Ratten / Zeitpunkt	Nierengewebe	Lebergewebe
1	4	11,67	12,13
2	5	15,68	16,54
4	8	28,14	27,2o
7	4	32,28	16,66
12	4	34,28	19,91
18	4	27,25	1o,91
24	2	13,76	16,39
3o	2	4,95	9,79
6o	2	1,45	3,77
12o	2	1,41	5,69

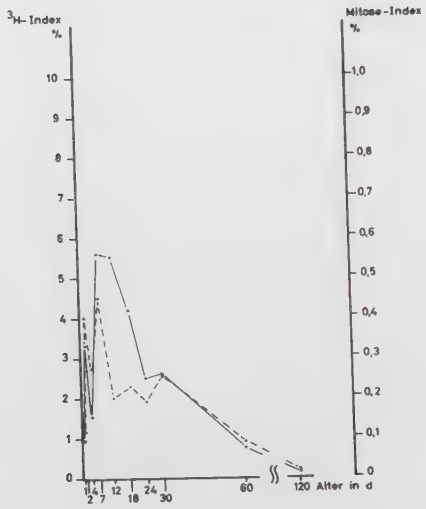
µ Ci ^{3}H/g Trockenorgan (trocken-entparaffiniert) bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters.



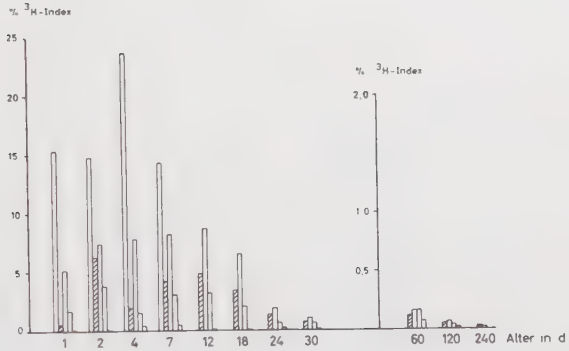
Figur 1. ^{3}H - Index (——) und Mitose - Index der Tubulusepithelien der Niere ohne nephrogene Zone in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters von Ratten in Tagen.



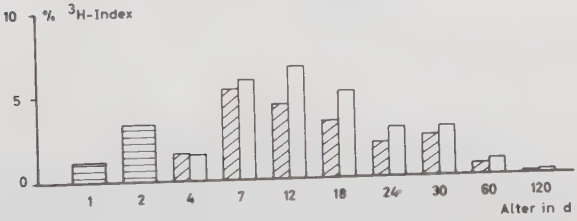
Figur 2. ^{3}H - Index (——) und Mitose - Index (---) der Tubulusepithelien der Niere mit nephrogener Zone (1 - 7 Tage) in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters von Ratten in Tagen.



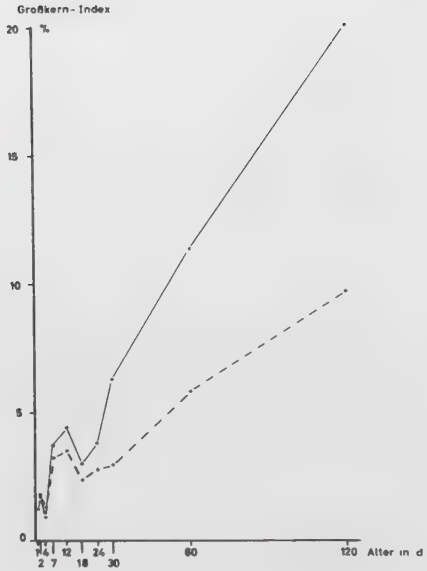
Figur 3. ^{3}H - Index (——) und Mitose - Index (---) der Parenchymzellen der Leber in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters von Ratten in Tagen.



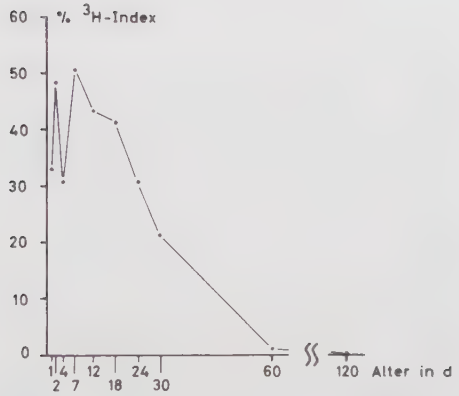
Figur 4. ^{3}H - Index der Tubulusepithelien der Niere in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters von Ratten in Tagen in der Reihenfolge nephrogene Zone, Stratum labyrinthicum, Stratum subcorticale, Zona intermedia, Zona basalis (Stratum labyrinthicum stets straffiert).



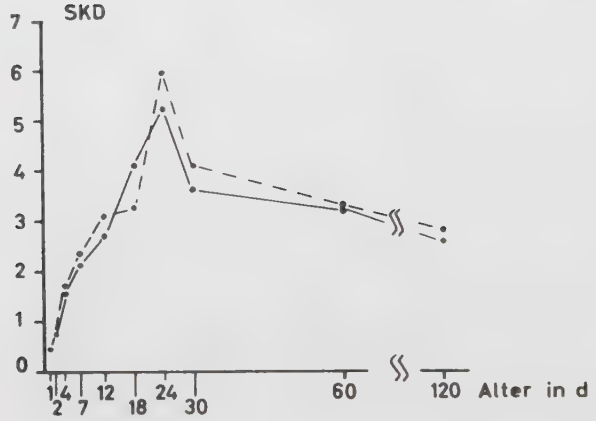
Figur 5. ^{3}H - Index der Parenchymzellen der Leber in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters von Ratten in Tagen in der Reihenfolge zentrale Zone (straffiert), dann periphere Zone.



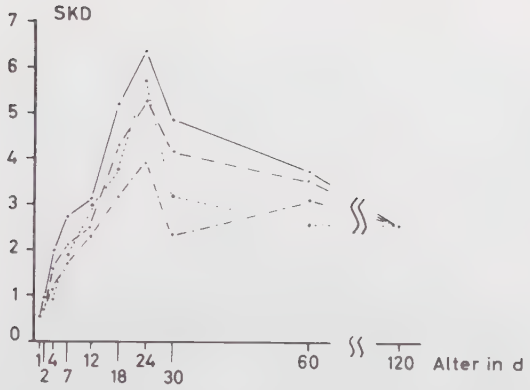
Figur 6. Großkern - Index der peripheren (——) und der zentralen (---) Zone für die Parenchymzellen der Leber in % als Funktion des Alters von Ratten in Tagen.



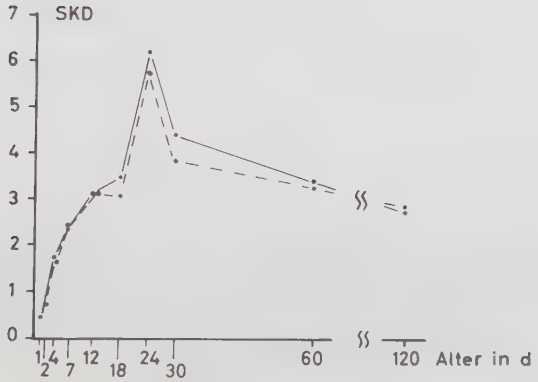
Figur 7. ^{3}H - Index der Großkerne im Parenchym der Leber in % bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters von Ratten in Tagen.



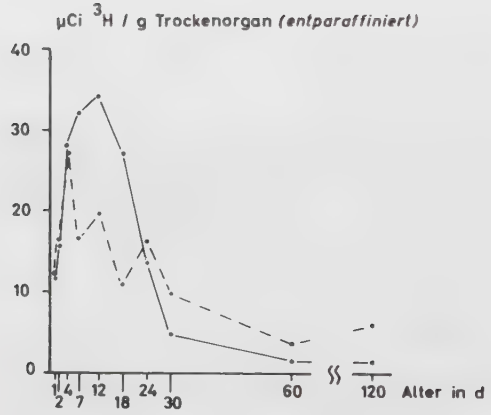
Figur 8. Mittlere Silberkorndichte $_{1od}$ (SKD = Silberkornzahl/μ^2Kern) für Parenchymkerne der Niere (——) und Leber (---) als Funktion des Alters von Ratten in Tagen.



Figur 9. Silberkorndichte $_{1od}$ für Parenchymkerne der Niere zonal differenziert als Funktion des Alters von Ratten in Tagen (—— Stratum labyrinthicum, --- Stratum subcorticale, -.- Zona intermedia, ... Zona basalis).



Figur 1o. Silberkorndichte $_{1od}$ für Leberparenchymkerne zonal differenziert als Funktion des Alters von Ratten in Tagen (—— acinoperipher, --- acinozentral).



Figur 11. µCi ^{3}H/g Nierengewebe (——) und Lebergewebe (---) bei jeweils einstündiger radioaktiver Versuchszeit als Funktion des Alters bei Ratten in Tagen.

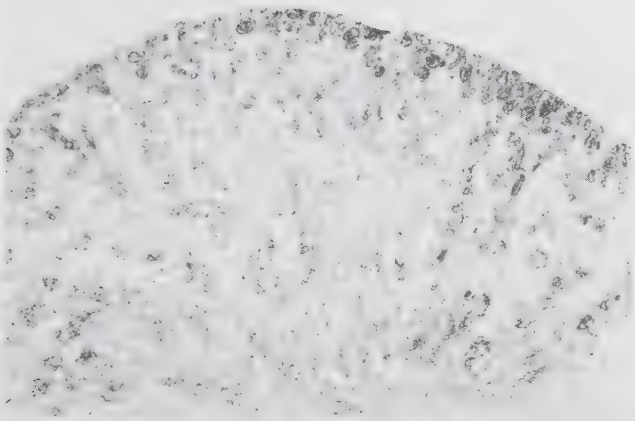


Abb. 1 Nachgefärbtes Autoradiogramm, ^{3}H - Thymidin (1 Stunde), Niere der Ratte, ein Tag Lebensalter.
Intensive Schwärzung im Bereich der nephrogenen Zone. Vergrößerung ≈ 1:60

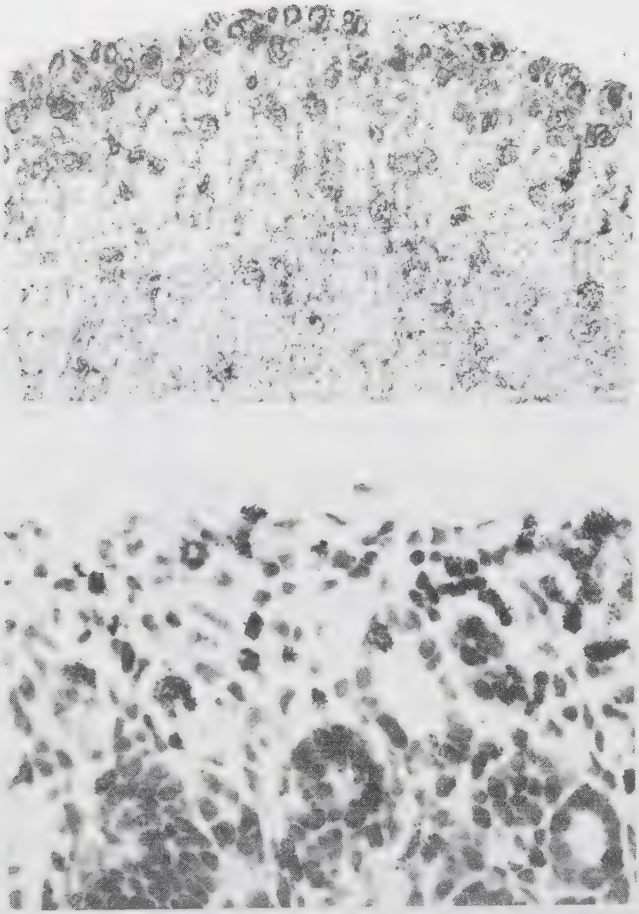


Abb. 2a, b Nachgefärbtes Autoradiogramm, ^{3}H - Thymidin (1 Stunde), Niere der Ratte, 4 Tage Lebensalter.
Intensive Markierung von Kernen im Bereich der nephrogenen Zone.
Vergrößerung 2a ≈ 1:12o
2b = 1:96o

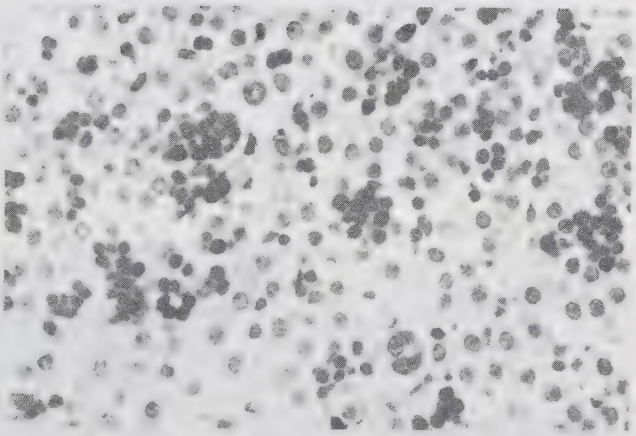


Abb. 3 Nachgefärbtes Autoradiogramm, ^{3}H - Thymidin (1 Stunde), Leber der Ratte, 4 Tage Lebensalter.
Intensive Schwärzung der Kerne des hämatopoetischen Systems, demgegenüber weitaus geringere prozentuale Markierung der Leberepithelien.
Vergrößerung ≈ 1:600

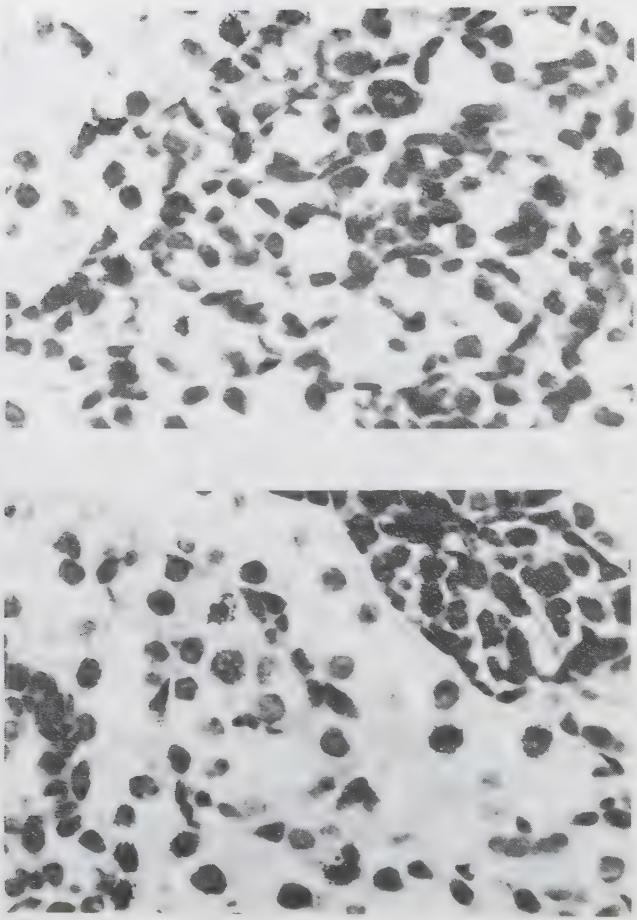


Abb. 4a, b Nachgefärbtes Autoradiogramm, ^{3}H - Thymidin (1 Stunde), Niere der Ratte, 7 Tage Lebensalter.
Hoher Prozentsatz DNS - synthetisierender, markierter Kerne im Bereich gewundener Tubuluskonvolute.
Vergrößerung 4a = 1:960
4b = 1:960

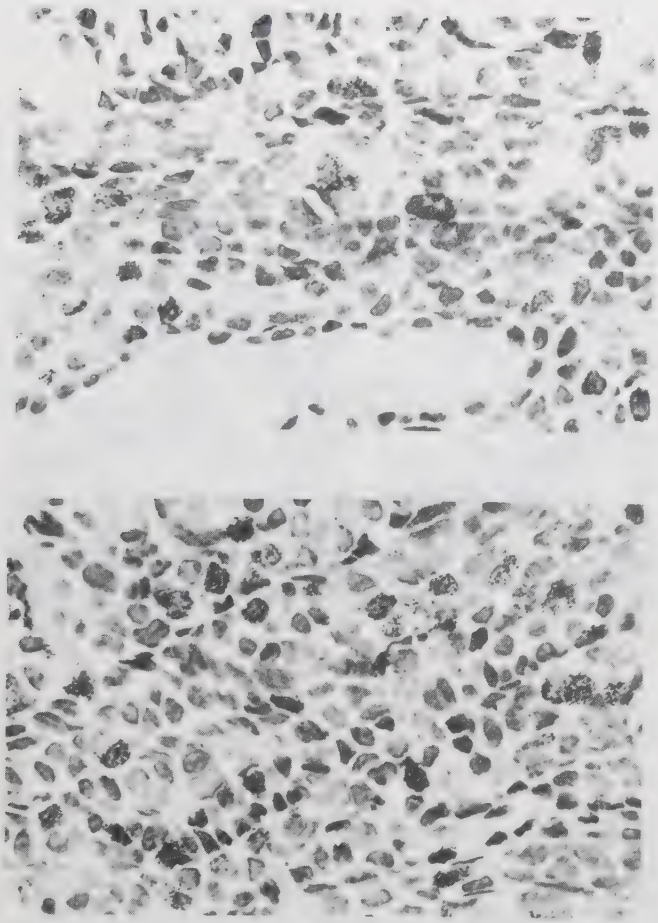


Abb. 5a, b Nachgefärbtes Autoradiogramm, ^{3}H - Thymidin (1 Stunde), Niere der Ratte, 12 Tage Lebensalter.
Hoher Prozentsatz DNS - synthetisierender, markierter Kerne im Bereich der Markstrahlen.
Vergrößerung 5a = 1:600
5b = 1:600

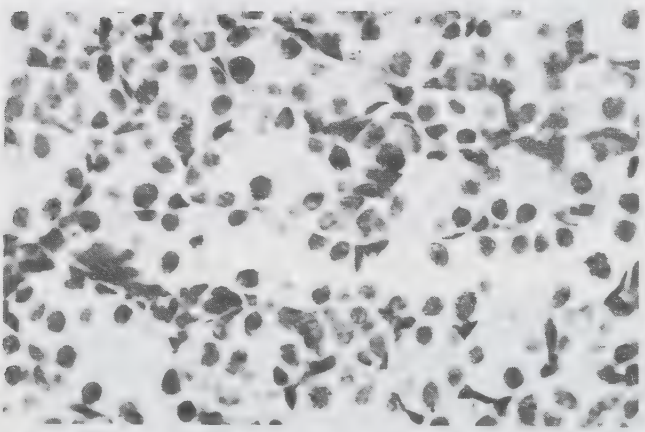


Abb. 6 Nachgefärbtes Autoradiogramm, ^{3}H - Thymidin (1 Stunde), Niere der Ratte, 18 Tage Lebensalter.
Hoher Prozentsatz DNS - synthetisierender, markierter Kerne im Bereich der tubuli recti.
Vergrößerung = 1:77o

LITERATURVERZEICHNIS

ALFERT, M.; GESCHWIND, J.J.
The development of polysomaty in rat liver.
Exptl. Cell Res. 15, 230 - 232 (1958)

ALTMANN, H.-W.
Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 15 - 53 (1966)

ALTMANN, H.-W.; LOESCHKE, K.; SCHENCK, K.
Über das Karyogramm der menschlichen Leber unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Virchows Arch. path. Anat. 341, 85 - 101 (1966)

BARGMANN, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)

BIZZOZERO, G.
An address on the growth and regeneration of the organism.
Brit. Med. J. 1, 728 - 732 (1894)

BOYD, E.
Normal variability in weight of the adult human liver and spleen.
Arch. Path. 16, 350 - 372 (1933)

BULLOUGH, W.S.; LAURENCE, E.B.; IVERSEN, O.H.; ELGJO, K.
Effect of Epidermal Chalone on Human Epidermal Mitotic Activity in Vitro.
Nature, 214, 578 (1967)

CAIN, H.
Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 45, 174 - 178 (1961)

CITOLER, P.; MAURER, W.
Autoradiographische Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels im Zentrum und in der Peripherie des Leberläppchens unter pathologischen Bedingungen.
Beitr. path. Anat. 129, 73 - 89 (1963)

CLARA, M.
Untersuchungen an der menschlichen Leber. II. Teil. Über die Kerngrößen in den Leberzellen. Zugleich über Amitose und über das Wachstum der "stabilen Elemente".
Z. mikr. - anat. Forsch. 22, 145 - 219 (1930)

DÖRMER, P.; BRINKMANN, W.; STIEBER, A.; STICH, W.
Automatische Silberkornzählung in der Einzelzell - Autoradiographie. Eine neue photometrische Methode für die quantitative Autoradiographie.
Klin. Wschr. 44, 477 - 482 (1966)

DVORÁK, M.; MAZANEK, K.
Differenzierung der Feinstruktur der Leberzelle in der frühen postnatalen Periode.
Z. Zellforsch. 80, 370 - 384 (1967)

EDER, M.; JOSTEN, R.; WRBA, M.
Autoradiographische Untersuchungen zur Topik der Leberregeneration nach Teilhepatektomie und akuter Thioacetamidvergiftung.
Naturwissenschaften 52, 211 - 212 (1965)

EDWARDS, J.L.; KOCH, A.
Parenchymal and littoral cell proliferation during liver regeneration.
Lab. Invest. 13, 32 - 43 (1964)

FABRIKANT, J.I.
The kinetics of cellular proliferation in regenerating liver.
J. Cell Biol. 36, 551 - 565 (1968)

GEITLER, L.
Endomitose und endomitotische Polyploidisierung.
Protoplasmatologica VI/C, Springer Verlag, Wien (1953)

GELFANT, S.
The energy requirements for mitosis.
Ann. N.Y Acad. Sci. 90, 536 - 549 (1960)

GERHARD, H.; SCHULTZE, B.; MAURER, W.
Autoradiographische Untersuchungen über die Proteinsynthesestörung in der Mäuseleber nach CCl_4-Intoxikation.
Virchows Arch. path. Anat. Abt. B (i. Druck)

GRISHAM, J.W.
A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver; autoradiography with thymidine - H^3.
Cancer Res. 22, 842 - 849 (1962)

GRUNDMANN, E.; BACH, G.
Amitosen, Endomitosen und Mitosen nach partieller Hepatektomie. (Eine karyometrische und cytophotometrische Studie über die Beziehungen zwischen Regeneration und Funktion).
Beitr. Path. Anat. 123, 144 - 172 (1960)

HAUSKNECHT, R.
Zellproliferation in Leber und Niere juveniler Ratten nach 2/3 - Teilhepatektomie; Autoradiographische Untersuchungen nach ^3H - Thymidin - Dauerinfusion.
Inaug. Diss. Würzburg (1970)

HEINE, W.-D.
Die Zellproliferation der Niere unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Inaug. Diss. Würzburg (1968)

HEINE, W.-D.; STÖCKER, E.
Über die Proliferation von Nieren- und Leberepithel unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Beitr. Path. Anat. 131, 41o -434 (1965)

HEINE, W.-D.; STÖCKER, E.
Autoradiographische Untersuchungen zum Proliferationsmodus der regenerierenden Leber alter Ratten.
XII. Sympos. Ges. Histochem., Gent 1967, Suppl. Acta Histochem. VIII, 3o5 - 314 (1968)

HEINE, W.-D.; STÖCKER, E.
Der Proliferationsmodus der Leber seniler Ratten nach Teilhepatektomie.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 54 (197o) im Druck

HELPAP, B.; MAURER, W.
^{3}H - Thymidin - Einbau unter in vivo und in vitro Bedingungen an Geweben von Maus und Ratte.
Naturwissenschaften 54, 52o (1967)

HÖPER, V.
Zum Proliferationsmodus der Rattenleber nach Teilhepatektomie. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Inaug. Diss. Würzburg (1968)

HÜBNER, K.
Veränderungen der DNS - Synthese in der Niere nach vorausgegangener temporärer Ischämie.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 48, 273 - 279 (1964)

HÜBNER, K.
Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere.
Ergeb. Path. Anat. 48, 1 - 8o (1967)

IVERSEN, O.H.
Effect of Epidermal Chalone on Human Epidermal Mitotic Activity in Vitro.
Nature 249, 75 (1968)

JAKOBJ, W.
Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihres Volumens.
Roux Arch. 1o6, 124 - 192 (1925)

JAKOBJ, W.
Die Zellkerngröße beim Menschen (Ein Beitrag zur quantitativen Cytologie).
Z. mikr. - anat. Forsch. 38, 161 - 24o (1935)

KLINGE, O.; STÖCKER, E.
Die DNS - Synthese in Rattenherzen als Funktion des Lebensalters. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Experientia (Basel) 24, 167 - 168 (1968)

KOBURG, E.; MAURER, W.
Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin über die Dauer der DNS - Synthese und ihren zeitlichen Verlauf bei den Darmepithelien und anderen Zelltypen der Maus.
Biochim. Biophys., Acta 61, 229 - 242 (1962)

KÜLZ, L.
Untersuchungen über das postfötale Wachstum der menschlichen Niere.
Beitr. Path. Anat. 25, 579 - 596 (1899)

LANG, W.; MAURER, W.
Messung der prozentualen Beteiligung von ^{3}H - Thymidin an der DNS - Synthese von Zellarten der Maus.
XII. Sympos. Ges. Histochem. Gent 1967, Suppl. Acta Histochem., VIII, 199 - 2o4 (1968)

LEEVY, C.M.
Observation on the effect of chrug induced injury an hepatic DNA synthesis in experimental animals and man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1o4, 939 - 953 (1963)

LEEVY, C.M.; HOLLISTER, R.M.; SCHMID, R.; Mac DONALD, R.A.; DAVIDSON, C.S.
Liver regenerating in experimental carbon tetrachloride intoxication.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1o2, 672 - 675 (1959)

LEEVY, C.M.; GEORGE, W.S.; DEYSINE, M.; GNASSI, A.M.
DNA Synthesis in Hepatotoxic Liver Injury.
Exper. & Molec. Path. 1, 457 (1962)

LEONG, G.F.; GRISHAM, J.W.; HOLE, B.V.; ALBRIGHT, M.L.
Effect of partial Hepatectomy on DNA Synthesis and Mitosis in Heterotopic Partial Autografts of Rat Liver.
Cancer Res. 24, 1496 - 15o1 (1964)

LESHER, S.; FRY, R.J.M.; KOHN, H.J.
Age and the generation time of the mouse duodenal epithelial cells.
Exptl. Cell Res. 24, 334 - 343 (1961)

LINNEWEH, F.
Die physiologische Entwicklung des Kindes. Vorlesungen über funktionelle Pädologie.
Springer Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1959, p. 1 - 471

LITVAK, R.M.; BASERGA, R.
An autoradiographic study of the uptake of ^{3}H - thymidine by kidney cells of mice at different ages.
Exptl. Cell Res. 33, 54o - 552 (1964)

Mc FARLANE, D.
Experimental phosphate nephritis in the rat.
J. Path. Bact. 52, 17 - 24 (1941)

MITROIU, P.; LANG, W.; MAURER, W.
Autoradiographische Bestimmung des Markierungs - Index der S - Phase und der Generationszeit einiger Zellarten von 2 - 35 Tage alten Küken.
Z. Zellforsch. 9o, 68 - 8o (1968)

MÜLLER, H.-A.
Die Chromozentren in den Leberzellkernen der Maus unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Ergeb. Path. 47, 144 - 185 (1966)

NEUMANN - REDLIN, E.
Zur Proliferation der kompensatorisch regenerierenden Niere nach kontralateraler Nephrektomie.
Inaug. Diss. Würzburg (1969)

NOLTENIUS, H.; KEMPERMANN, H.; OEHLERT, W.
Histoautoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin zur experimentellen Nierenvergrößerung nach unilateraler Nephrektomie bei Ratten.
Naturwissenschaften 51, 63 - 64 (1964)

NOLTENIUS, H.; ACHENBACH, H.; SCHELLHAS, H.; OEHLERT, W.
Experimentelle Nierenvergrößerung nach unilateraler Nephrektomie bei Ratten. Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Beitr. Path. Anat. 132, 22o - 241 (1965)

OEHLERT, W.; HÄMMERLING, W.; BÜCHNER, F.
Der zeitliche Ablauf und das Ausmaß der Desoxyribonucleinsäure - Synthese in der regenerierenden Leber der Ratte nach Teilhepatektomie.
Beitr. Path. Anat. 126, 91 - 112 (1962)

OTTO, G.
Zur reparativen und kompensatorischen Nierenregeneration. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin nach temporärer unilateraler Nierenischämie an Ratten.
Inaug. Diss. Würzburg (197o)

PFUHL, W.
Die Leber.
In Handb. der mikroskop. Anat. d. Menschen, Bd. 5, Teil 2, 235 - 425, Berlin 1932

PILGRIM, Ch.; ERB, W.; MAURER, W.
Diurnal fluctuations in the numbers of the DNA synthesizing nuclei in various mouse tissues.
Nature 199, 863 (1963)

PILGRIM, Ch.; LENNARTZ, K.J.; WEGENER, K.; HOLLWEG, S.; MAURER, W.
Autoradiographische Untersuchung über tageszeitliche Schwankung des ^{3}H - Index und des Mitose - Index bei Zellarten der ausgewachsenen Maus, des Rattenfetus sowie bei Ascites - Tumorzellen.
Z. Zellforsch. 68, 138 - 154 (1965)

PILGRIM, Ch.; MAURER, W.
Autoradiographische Untersuchung über die Konstanz der DNS - Verdopplungsdauer bei Zellarten von Maus und Ratte durch Doppelmarkierung mit ^{3}H - und ^{14}C - Thymidin.
Exptl. Cell Res. 37, 183 - 199 (1965)

PLATO, S.
Zum Proliferationsmodus der Rattenleber nach Thioacetamid - Fütterung. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Inaug. Diss. Würzburg (1968)

POST, J.; HUANG, Cheng - Yu; HOFFMANN, J.
The replication time and pattern of the liver cell in the growing rat.
J. Cell Biol. 18, 1 - 12 (1963)

RABES, H.; WRBA, H.; EDER, M.; BRAENDLE, H.
DNS - Synthese und Cytoplasma - Veränderungen bei der Leberregeneration nach Hypophysektomie.
Z. Naturforsch. 2o B, 6o7 - 6o8 (1965)

REICHARD, P.; ESTBORN, B.
Thymidin ein spezifischer Vorläufer für die DNS - Synthese.
J. Biol. Chem. 188, 839 - 846 (1951)

RUMYANTSEV, P.P.
A Morphological and Autoradiographical Study of the Peculiarities of Differentiation Rate, DNA Synthesis and Nuclear Division in the Embryonal and Postnatal Histogenesis of Cardiac Muscles of White Rats.
Folia Histochem. Cytochem. 1, 463 - 471 (1963)

RUMYANTSEV, P.P.
Autoradiographic study of DNA synthesis and nucleus division in cardiac muscle during embryonic and postnatal histogenesis.
Arch. Anat. Histol. Embryol. 47, 59 - 65 (1964), Zit. n. : Springer Ber. Biol. 257, 14 (1966)

SCHULTZE, B.
Die Orthologie und Pathologie des Nukleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zellen im Autoradiogramm.
In: Handb. d. Allg. Path., Bd. II, 5, p. 466 - 67o,
Springer Berlin - Heidelberg - New York 1968

SCHULTZE, B.; OEHLERT, W.
Autoradiographic investigation of incorporation of ^{3}H - thymidine into cells of the rat and mouse.
Science 131, 737 - 738 (196o)

SIESS, M.; STEGMANN, H.
Meßtechnische Untersuchungen über das Wachstum der Leber der weißen Maus als Grundlage für morphologisch - funktionelle Studien.
Virchows Arch. path. Anat. 318, 534 - 574 (195o)

STÖCKER, E.
Der Proliferationsmodus in Niere und Leber.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 5o, 53 - 74 (1966)

STÖCKER, E.
Autoradiographische Untersuchungen zum zellulären Proliferationsstoffwechsel im Parenchym von Leber und Niere der Ratte.
XII. Sympos. Ges. Histochem. Gent 1967, Suppl. Acta Histochem. VIII, 2o5 - 229 (1968)

STÖCKER, E.
Wachstum und Regeneration in parenchymatösen Organen der Ratte. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Tagung der Tschechoslowakischen Gesellschaft für Cyto- und Histochemie, Brünn 17. - 19. Juni 1968, im Druck

STÖCKER, E.; BOECKER, W.
Zur Leberregeneration der Ratten nach Teilhepatektomie während einer akuten CCl_4 - Intoxikation.
Experientia (Basel) 26, 763 - 765 (197o)

STÖCKER, E.; BUTTER, D.
Die DNS - Synthese in Leber und Niere junger Ratten. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Experientia (Basel) 24, 7o4 - 7o5 (1968)

STÖCKER, E.; HEINE, W.-D.
Über die Proliferation von Nieren- und Leberepithel unter normalen und pathologischen Bedingungen. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin an der Ratte.
Beitr. Path. Anat. 131, 41o - 434 (1965)

STÖCKER, E.; HEINE, W.-D.
Die Leberzellproliferation der Ratten in verschiedenen Lebensaltern.
Symp. "Altern auf molekularer Ebene", Akademie der Wissenschaften und Literatur, Mainz 7. - 9.11.1969, im Druck

STÖCKER, E.; HEINE, W.-D.
Cell Cycle in Regenerating Liver Parenchyma of Rats at Differant Stages of Age.
III. Meeting of the European Study Group for Cell Proliferation. 2o. - 24.4.197o Varna, Bulgaria

STÖCKER, E.; HEINE, W.-D.; BERGIS, K.
Zellneubildung und Proliferationskinetik der cirrhotischen Rattenleber nach Teilhepatektomie.
Herbsttagung der Dtsch. Ges. Path. 1o. - 12.1o.1969 Wiesbaden, Zbl. Path., im Druck

STÖCKER, E.; HEINE, W.-D.; BERGIS, K.
Proliferationskinetik der cirrhotischen Rattenleber nach Teilhepatektomie.
Naturwissenschaften 57, 41 - 42 (197o)

STÖCKER, E.; MÜLLER, H.-A.
Zur chemischen Induktion von Silberkörnern im Stripping Film bei der Orcein - Quetsch - Technik.
Histchem. 11, 167 - 17o (1967)

STÖCKER, E.; NEUMANN - REDLIN, E.; HEINE, W.-D.
Zur kompensatorischen Nierenregeneration. Autoradiographische Untersuchungen nach ^{3}H - Thymidin - Dauerinfusion.
Experientia (Basel) 24, 463 - 464 (1968)

STÖCKER, E.; PFEIFFER, U.
Zum Proliferationsmodus des Leberparenchyms nach Teilhepatektomie. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Naturwissenschaften 52, 663 (1965)

STÖCKER, E.; PFEIFFER, U.
Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin an der regenerierenden Rattenleber.
Z. Zellforsch. 79, 374 - 388 (1967)

STÖCKER, E.; TEUBNER, E.; ROSENBUSCH, G.
Die DNS - Synthese als Funktion des Alters in Leber und Niere der Ratte.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 48, 295 - 299 (1964)

SWARTZ, F.J.
The development in the human liver of multiple desoxyribose nucleic acid (DNA) classes and their relationship to the age of the individual.
Chromosoma 8, 53 - 72 (1956)

WEGENER, K.; HOLLWEG, S.
Autoradiographische Bestimmung der Generationszeit und der Dauer von Teilphasen bei fetalen Zellen der Ratte.
Anat. Anz. 115, 134 - 14o (1964)

WEGENER, K.; HOLLWEG, S.; MAURER, W.
Autoradiographische Bestimmung der Dauer der DNS - Verdopplung und der Generationszeit bei fetalen Zellen der Ratte.
Naturwissenschaften 5o, 738 - 739 (1963)

WEGENER, K.; HOLLWEG, S.; MAURER, W.
Autoradiographische Bestimmung der DNS - Verdopplungszeit und anderer Teilphasen des Zell - Zyklus bei fetalen Zellarten der Ratte.
Z. Zellforsch. 63, 3o9 - 326 (1964)

WENZEL, G.
DNS - Synthese und Proliferationsumfang im exokrinen Pankreas der Ratten. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H - Thymidin.
Inaug. Diss. Würzburg (197o)

LEBENSLAUF

Am 19.3.1942 wurde ich, Doris Schneider, geb. Butter, als Tochter des Bankdirektors Arthur Butter und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Hinz, in Liegnitz geboren.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Hofs. Im Herbst 1952 wechselte ich in die Oberrealschule zu Memmingen über, die ich im Juli 1961 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Würzburg, an der ich im Wintersemester 1964/65 meine ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 1965/66 studierte ich in Innsbruck und kehrte dann wieder an die Universität Würzburg zurück. Hier legte ich nach dem Sommersemester 1968 meine ärztliche Prüfung ab.

Die Medizinalassistentenzeit beendete ich im April 197o am St. Markuskrankenhaus in Frankfurt am Main.

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt zu haben.

Von einer anderen Seite habe ich ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung nicht erhalten.

Doris Schneider

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80